



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년01월26일

(11) 등록번호 10-1486228

(24) 등록일자 2015년01월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/50 (2006.01) A61K 9/64 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01) A61K 9/24 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7000449

(22) 출원일자(국제) 2007년06월19일

심사청구일자 2012년06월12일

(85) 번역문제출일자 2009년01월09일

(65) 공개번호 10-2009-0037885

(43) 공개일자 2009년04월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/014282

(87) 국제공개번호 WO 2007/149438

국제공개일자 2007년12월27일

(30) 우선권주장

60/814,949 2006년06월19일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20030004177 A1\*

WO2005055981 A2\*

US20030124185 A1

WO2005081825 A2

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

알파마 파머슈티컬스 엘엘씨

미국, 뉴저지주 08807, 브리지워터, 400 크로싱  
블러바드

(72) 발명자

매튜스 프랭크

미국 뉴저지 08807 브리지워터 440 루트 22 이스  
트

뱀 가쓰

미국 뉴저지 08807 브리지워터 440 루트 22 이스  
트

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

윤동열

전체 청구항 수 : 총 45 항

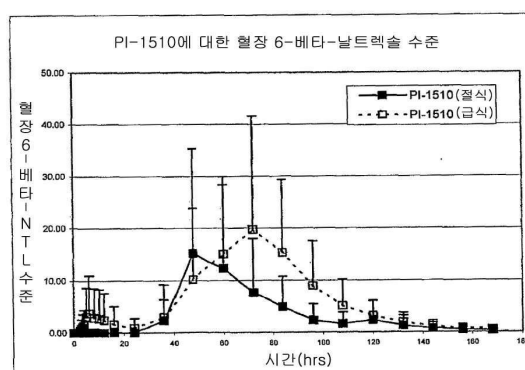
심사관 : 이예리

(54) 발명의 명칭 **약제학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은 길항제, 작용제, 실코트 및 봉쇄 중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 길항제, 작용제, 실코트 및 적어도 하나의 봉쇄 중합체는 모두 단일 유닛의 성분이고, 상기 실코트는 길항제와 작용제를 서로 물리적으로 분리시키는 층을 형성한다. 또한, 상기 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.

**대표도** - 도21



(72) 발명자

**탕 리주안**

미국 뉴저지 08807 브리지워터 440 루트 22 이스트

**리앙 알프레드**

미국 뉴저지 08807 브리지워터 440 루트 22 이스트

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

수용성 코어;

모르핀, 옥시코돈, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 디하이드로코데인, 코데인, 디하이드로모르핀 또는 부프레노르핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 조합으로부터 선택된 오피오이드 작용제를 포함하는 제1층;

날트렉손, 날록손, 날메펜, 사이클라자신, 레발로르판 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 조합으로부터 선택된 오피오이드 길항제를 포함하는 제2층;

제1층과 제2층을 분리하며, 봉쇄 중합체인 유드라짓(Eudragit) RS, 전하-중화 첨가제인 소듐 라우릴 설페이트 및 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제인 탈크를 포함하는 제3층; 및

하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 및 염화나트륨, 브롬화나트륨 또는 요오드화나트륨 또는 이의 조합으로부터 선택된 삼투압 조절제를 포함하며 제1층 바로 아래 위치하는 제4층;

을 포함하고, 상기 제1층은 제2층 외부에 있으며, 인간에 투여시 상기 작용제는 80% 이상 방출되고 상기 길항제는 80% 이상 봉쇄되는 약제학적 조성물.

### 청구항 2

삭제

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

삭제

### 청구항 5

삭제

### 청구항 6

삭제

### 청구항 7

삭제

### 청구항 8

삭제

### 청구항 9

삭제

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

제 1항에 있어서, 상기 제3층 내 봉쇄 중합체에 대하여 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제 또는 전하-중화 첨가제

의 중량-대-중량비가 계면활성제를 포함하는 완충 용액 내의 배양과 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method)을 이용하여 측정될 때 상기 오피오이드 길항제의 10% 이하만이 조성물로부터 방출되는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제 1항에 있어서, 상기 제3층 내 봉쇄 중합체에 대하여 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제 또는 전하-중화 첨가제의 중량-대-중량비가 환자에게 투여된 후 생체 내에서 상기 오피오이드 길항제의 10% 이하만이 조성물로부터 방출되는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 제3층 내 봉쇄 중합체에 대하여 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제 또는 전하-중화 첨가제의 중량-대-중량비가 환자에게 투여된 후 생체 내에서 오피오이드 길항제 수준을 측정하여 결정될 때 상기 오피오이드 길항제의 10% 이하만이 조성물로부터 방출되는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제 1항에 있어서, 상기 제3층 내 봉쇄 중합체에 대하여 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제 또는 전하-중화 첨가제의 중량-대-중량비가 급식 상태의 환자에게 투여된 후 생체 내에서 상기 오피오이드 길항제의 10% 이하만이 조성물로부터 방출되는 것인 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제 1항에 있어서, 상기 제3층이 봉쇄 중합체 및 봉쇄 중합체에 대하여 중량-대-중량 기준으로 4% 미만으로 존재하는 전하-중화 첨가제를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

제 1항에 있어서, 상기 제3층이 봉쇄 중합체 및 봉쇄 중합체에 대하여 중량-대-중량 기준으로 1:1 비율로 존재하는 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제를 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 17

제 1항에 있어서, 상기 제3층이 봉쇄 중합체, 전하-중화 첨가제 및 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제를 포함하고, 상기 전하-중화 첨가제가 봉쇄 중합체에 대하여 중량-대-중량 기준으로 4% 미만으로 존재하고, 상기 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제가 봉쇄 중합체에 대하여 중량-대-중량 기준으로 1:1 비율로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 18

제 1항에 있어서, 상기 제3층이 전하-중화 첨가제 소듐 라우릴 설페이트를 제1 봉쇄 중합체에 대하여 중량-대-중량 기준으로 4% 미만으로 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 19

제 1항에 있어서, 상기 제3층이 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제 탈크를 봉쇄 중합체에 대하여 중량-대-중량 기준으로 1:1 비율로 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 20

삭제

#### 청구항 21

삭제

#### 청구항 22

제 1항에 있어서, 상기 작용제에 서방성을 부여하는 서방성 담체(sustained release carrier)를 더 포함하는 약

제학적 조성물.

#### 청구항 23

제 22항에 있어서, 상기 서방성 담체가 유드라짓 L100-55인 약제학적 조성물.

#### 청구항 24

삭제

#### 청구항 25

삭제

#### 청구항 26

삭제

#### 청구항 27

삭제

#### 청구항 28

삭제

#### 청구항 29

제 1항에 있어서, 상기 전하-중화 첨가제가 생체 내에서 조성물로부터 방출되는 상기 오피오이드 길항제의 양을 감소시키기 충분한 양으로 붕쇄 중합체와 혼합되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 30

삭제

#### 청구항 31

제 29항에 있어서, 상기 전하-중화 첨가제의 양이 붕쇄 중합체의 양에 대하여 중량-대-중량 기준으로 1%, 1.5%, 2%, 2.5%, 3%, 3.5%, 4%, 4.5%, 5%, 5.5%, 1~2%, 2~3%, 3~4% 또는 4~5%인 약제학적 조성물.

#### 청구항 32

제 31항에 있어서, 상기 전하-중화 첨가제의 양이 붕쇄 중합체의 양에 대하여 1 내지 3%인 약제학적 조성물.

#### 청구항 33

제 31항에 있어서, 상기 전하-중화 첨가제의 양이 붕쇄 중합체의 양에 대하여 3.2%인 약제학적 조성물.

#### 청구항 34

제 31항에 있어서, 상기 전하-중화 첨가제의 양이 붕쇄 중합체의 양에 대하여 3.4%인 약제학적 조성물.

#### 청구항 35

제 1항에 있어서, 붕쇄 중합체 소수성 강화 첨가제를 생체 내에서 조성물로부터 방출되는 상기 오피오이드 길항제의 양을 감소시키기 충분한 양으로 포함하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 36

제 35항에 있어서, 상기 붕쇄 중합체 소수성 강화 첨가제가 중량-대-중량 기준으로 붕쇄 중합체 양의 66% 초과 150% 미만으로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 37

제 35항에 있어서, 상기 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제가 중량-대-중량 기준으로 봉쇄 중합체와 동일한 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 38

삭제

#### 청구항 39

제 1항에 있어서, 전하-중화 첨가제 및 봉쇄 중합체 소수성 강화 첨가제 모두가 생체 내에서 조성물로부터 방출되는 길항제의 양을 감소시키기 충분한 양으로 존재하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 40

삭제

#### 청구항 41

제 1항에 있어서, 상기 작용제가 제어 방출 형태인 약제학적 조성물.

#### 청구항 42

제 41항에 있어서, 상기 작용제가 봉쇄 중합체와 접촉하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 43

제 1항에 있어서, 상기 길항제가 환자에게 투여된 후 생체 내에서 방출이 80% 이상 방지되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 44

제 1항에 있어서, 상기 길항제가 급식 상태의 환자에게 투여된 후 생체 내에서 방출이 80% 이상 방지되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 45

제 43항 또는 제 44항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제의 10% 미만이 방출되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 46

제 43항 또는 제 44항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제의 5% 미만이 방출되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 47

제 43항 또는 제 44항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제의 3% 미만이 방출되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 48

제 43항 또는 제 44항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제의 방출은 약제학적 조성물의 투여 후, 상기 오피오이드 길항제의 혈장 수준을 측정하여 결정되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 49

제 43항 또는 제 44항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제의 방출은 약제학적 조성물의 투여 후, 날트렉손(naltrexone), 또는 날트렉손 대사산물인 혈장 6-베타-날트렉솔(plasma 6-beta-naltrexol)의 혈장 수준을 측정하여 결정되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 50

삭제

#### 청구항 51

삭제

**청구항 52**

삭제

**청구항 53**

삭제

**청구항 54**

제 1항에 있어서, 상기 오피오이드 작용제가 모르핀, 하이드로모르폰(hydromorphone), 하이드로코돈(hydrocodone) 및 옥시코돈(oxycodone)으로 이루어진 군으로부터 선택된 약제학적 조성물.

**청구항 55**

제 54항에 있어서, 상기 오피오이드 작용제가 모르핀인 약제학적 조성물.

**청구항 56**

삭제

**청구항 57**

삭제

**청구항 58**

삭제

**청구항 59**

삭제

**청구항 60**

삭제

**청구항 61**

삭제

**청구항 62**

약제학적 불활성 지지체에 길항제를 부착하는 단계, 길항제를 실코트로 코팅하는 단계, 실코트를 작용제로 코팅하는 단계, 및 작용제를 봉쇄 중합체로 코팅하는 단계를 포함하는 제 1항의 약제학적 조성물의 제조 방법.

**청구항 63**

제 62항에 있어서, 상기 봉쇄 중합체가 작용제에 대하여 제어 방출 기능을 제공하는 방법.

**청구항 64**

길항제가 불활성 코어 물질에 도포되어 내부층을 형성하는 단계; 실코트가 내부층에 도포되는 단계; 및 작용제를 포함하는 조성물이 실코트에 도포되는 단계를 포함하는 제 1항의 약제학적 조성물의 제조 방법.

**청구항 65**

제 64항에 있어서, 차단제(blocking agent)를 포함하는 추가층이 제1층에 도포되는 방법.

**청구항 66**

삭제

#### 청구항 67

조성물의 다른 층 내에 작용제 및 길항제를 포함하는 제 1항의 다층 약제학적 조성물에서, 90% 이상의 오피오이드 길항제가 인간에게 투여된 후 24시간 이상 동안 봉쇄되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 68

조성물의 다른 층 내에 작용제 및 길항제를 포함하는 제 1항의 다층 약제학적 조성물에서, 95% 이상의 오피오이드 길항제가 인간에게 투여된 후 24시간 이상 동안 봉쇄되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 69

삭제

#### 청구항 70

삭제

#### 청구항 71

제 67항 또는 제 68항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제가 날트렉손인 약제학적 조성물.

#### 청구항 72

삭제

#### 청구항 73

제 67항 또는 제 68항에 있어서, 상기 오피오이드가 알펜타닐(alfentanil), 알릴프로딘(allylprodine), 알파프로딘(alphaprodine), 아닐레리딘(anileridine), 벤질모르핀(benzylmorphine), 벤지트라미드(bezitramide), 부프레노르핀(buprenorphine), 부토르파놀(butorphanol), 클로니타젠(clonitazene), 코데인(codeine), 사이클라조신(cyclazocine), 데소모르핀(desomorphine), 텍스트로모라미드(dextromoramide), 데조신(dezocine), 디암프로미드(diampromide), 디하이드로코데인(dihydrocodeine), 디하이드로에토르핀(dihydroetorphine), 디하이드로모르핀(dihydromorphine), 디멘옥사돌(dimenoxadol), 디메펩타놀(dimepheptanol), 디메틸티암부텐(dimethylthiambutene), 디옥사페틸 부티레이트(dioxaphetyl butyrate), 디피파논(dipipanone), 엡타조신(eptazocine), 에토헵타진(ethoheptazine), 에틸메틸티암부텐(ethylmethylthiambutene), 에틸모르핀(ethylmorphine), 에토니타젠(etonitazene), 에토르핀(etorphine), 펜타닐(fentanyl), 헤로인(heroin), 하이드로코돈(hydrocodone), 하이드로모르폰(hydromorphone), 하이드록시페티딘(hydroxypethidine), 이소메타돈(isomethadone), 케토베미돈(ketobemidone), 레발로르판(levallorphan), 레보르파놀(levorphanol), 레보페나실 모르판(levophenacymorphan), 로펜타닐(lofentanil), 메페리딘(meperidine), 뱀타지놀(meptazinol), 메타조신(metazocine), 메타돈(methadone), 메토폰(metopon), 모르핀(morphine), 마이로핀(myrophine), 날부핀(nalbuphine), 나르세인(narceine), 니코모르핀(nicomorphine), 노르레보르파놀(norlevorphanol), 노르메타돈(normethadone), 날로르핀(nalorphine), 노르모르핀(normorphine), 노르피파논(norpipanone), 오피움(opium), 옥시코돈(oxycodone), 옥시모르폰(oxymorphone), 파파베레툼(papaveretum), 펜타조신(pentazocine), 페나독손(phenadoxone), 페나조신(phenazocine), 페노모르판(phenomorphan), 페노페리딘(phenoperidine), 피미노딘(piminodine), 피리트라미드(piritramide), 프로펩타진(propheptazine), 프로메돌(promedol), 프로페리딘(properidine), 프로피람(propiram), 프로폭시펜(propoxyphene), 수펜타닐(sufentanil), 트라마돌(tramadol), 틸리딘(tilidine), 이의 유도체, 이의 복합체 및 약제학적으로 허용 가능한 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

#### 청구항 74

제 73항에 있어서, 상기 오피오이드 작용제가 모르핀인 약제학적 조성물.

#### 청구항 75

삭제



#### 청구항 76

제 67항 또는 제68항에 있어서, 상기 오피오이드 길항제가 날트렉손이고 상기 오피오이드 작용제가 모르핀인 약제학적 조성물.

#### 청구항 77

봉쇄 서브유닛 내의 날트렉손 및 상기 서브유닛에 접촉하지만 날트렉손과는 접촉하지 않는 모르핀을 포함하는 제 1항의 약제학적 조성물에서, 상기 조성물의 투여가 인간에게 투여 24시간 이내에 조성물로부터 모든 모르핀의 실질적인 방출을 초래하지만 조성물로부터 10% 미만 날트렉손의 방출을 초래하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 78

봉쇄 서브유닛 내의 날트렉손 및 상기 서브유닛에 접촉하지만 날트렉손과는 접촉하지 않는 모르핀을 포함하는 제 1항의 약제학적 조성물에서, 상기 조성물의 투여가 인간에게 투여 24시간 이내에 조성물로부터 모든 모르핀의 실질적인 방출을 초래하지만 조성물로부터 5% 미만 날트렉손의 방출을 초래하는 약제학적 조성물.

#### 청구항 79

제 77항 또는 제 78항에 있어서, 상기 날트렉손 방출이, 약제학적 조성물의 투여 후, 인간의 혈장 내에 존재하는 날트렉손 대사산물인, 6-베타-날트렉손의 양을 측정하여 결정되는 약제학적 조성물.

### 명세서

#### 기술분야

[0001]

관련출원

[0002]

본 발명은 미국 특허 U.S. Ser. No. 60/814,949(filed June 19, 2006)에 대한 우선권을 주장한다.

[0003]

본 발명은 길항제 및 차단제를 포함하는 봉쇄 서브유닛(sequestering subunit), 및 관련 조성물 및 치료제의 남용 방지에서와 같은 사용 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0004]

오피오이드(Opioid), 이른바 오피오이드 작용제는 아편 유사(opium-like) 또는 모르핀 유사(morphine-like) 성질을 나타내는 약물의 부류이다. 오피오이드는 중간 정도 내지 강한 진통제로서 주로 사용되지만, 졸음, 호흡저하, 기분 변화 및 의식 상실의 발생없는 의식 혼탁을 포함하는 많은 다른 약리학적 효과도 있다. 상기 다른 약리학적 효과로 인하여 오피오이드는 의존 및 남용의 대상이 되어왔다. 따라서, 오피오이드의 사용과 관련된 주요 관심사는 부정한 사용자, 예를 들어 중독자로부터 이러한 약물들의 전용(diversion)이다.

[0005]

신체 의존은 오피오이드의 반복 투여시 또는 장기간에 걸친 사용시에 발달될 수 있다. 신체 의존은 오피오이드의 사용 중지 후 점진적으로 나타나거나 또는 마약성 길항제의 투여 후 바로(예를 들어, 몇 분 이내) 나타난다("축진 금단"이라 함). 의존이 입증된 약물 및 사용 기간 및 투여량에 따라, 금단 증상이 횡수, 유형, 지속 시간 및 중증도가 다양하다. 금단 증상의 가장 일반적인 증상에는 식욕부진, 체중감소, 동공확대, 과도한 발한과 번갈아 나타나는 오한, 복부 경련, 구역질, 구토, 근육연축, 과잉 자극 감수성, 눈물흘림, 콧물흘림, 소름 및 심박수 증가가 포함된다. 자연적인 금단 증후군은 일반적으로 최종 투여 후 24~48시간에 일어나기 시작하여, 대략 3일째에 최대 강도에 도달하고, 3주째까지 감소가 시작되지 않을 수 있다. 오피오이드 길항제의 투여에 의해 발생된 축진 금단 증후군은 강도 및 지속 시간이 투여량 및 특정 길항제에 따라 다양하지만, 일반적으로는 수 분에서 수 시간까지 길이가 다양하다.

[0006]

오피오이드에 대한 심리적인 의존 또는 중독은 행복감(euphoria)을 얻고 예를 들어, 심리 사회 경제적 압박(psychosocioeconomic pressure)으로부터 벗어나기 위해 행해지는 약물 추구 행동(drug-seeking behavior)으로 특징지어진다. 중독자는 비-의학적 목적을 위해 오피오이드를 계속 투여하고 자해에 직면하게 될 것이다.

[0007]

오피오이드, 예를 들어 모르핀, 하이드로모르폰, 하이드로코돈 및 옥시코돈이 통증 제어에 효과적일지라도, 심리적으로 오피오이드에 의존하거나 또는 비치료적인 이유로 오피오이드를 오용하는 개개인에 의해 남용이 증가되어 왔다. 기타 오피오이드에 대한 이전의 실험은 오피오이드를, 특히 전-중독자(ex-addict)인 환자들에게 마

약성 길항제와 함께 투여할 경우에 감소된 남용 가능성을 입증하였다(Weinhold et al., *Drug and Alcohol Dependence* 30:263-274 (1992); 및 Mendelson et al., *Clin. Pharm. Ther.* 60:105-114 (1996)). 하지만 상기 조합은 봉쇄된 형태의 오피오이드 길항제를 함유하지 않는다. 오히려, 상기 오피오이드 길항제는 경구 투여될 경우 위장계에 방출되고 수용자의 생리 기능에 따라 흡수가 가능하도록 제조되어 있어 작용제 및 길항제를 상이하게 대사시키고 작용제 효과를 무효화시킨다.

[0008]

오피오이드 진통제와 관련된 남용 가능성을 제어하기 위한 이전의 시도들은, 예를 들어 미국에서 Talwin<sup>®</sup> Nx(사노피-윈트롭(Sanofi-Winthrop), 오스트레일리아 캔터베리)로 구매 가능한 정제의 펜타조신 및 날록손의 조합을 포함한다. Talwin<sup>®</sup> Nx는 50mg 기준에 상당하는 펜타조신 하이드로클로라이드와 0.5mg 기준에 상당하는 날록손 하이드로클로라이드를 함유한다. Talwin<sup>®</sup> Nx는 중등도 내지 중증의 통증 완화를 위해 사용된다. 이러한 조합 내에 존재하는 날록손의 양은 경구 투여될 경우 낮은 활성을 가지고 펜타조신의 약리 작용을 최소한으로 방해한다. 하지만 비경구적으로 투여되는 상기 날록손의 양은 마약성 진통제에 대해 고도의 길항 작용을 가진다. 따라서, 날록손의 함유는 투여형이 가용화되고 주사될 때 발생하는 경구 펜타조신의 오용 형태를 억제하기 위한 것이다. 그러므로 상기 투여는 이전의 경구 펜타조신 제형보다 비경구적인 오용의 가능성이 더 낮다. 그러나 경구 경로에 의해, 예를 들어 환자가 한번에 다중 투여함에 따른 오용 및 남용에 환자가 여전히 노출되어 있다. 티리딘(50mg) 및 날록손(4mg)을 포함하는 고정 조합 요법(fixed combination therapy)이 1978년 이후 독일에서 중증의 통증 제어를 위해 이용되어 왔다(Valoron<sup>®</sup> N, 괴텍케). 이러한 약물 조합의 이유는 효과적인 통증 완화 및 티리딘 수용자에 있어 날록손-유도 길항 작용을 통한 티리딘 중독의 방지이다. 부프레노르핀 및 날록손의 고정 조합은 1991년에 뉴질랜드에서(Terngesic<sup>®</sup> Nx, 랙티트 & 콜먼) 통증의 치료를 위해 소개되었다.

[0009]

국제 특허 출원 No. PCT/US01/04346(WO 01/58451)(Euroceltique, S. A.)는 실질적으로 비방출인 오피오이드 길항제와 방출 오피오이드 작용제를, 약제학적 투여형, 예를 들어 정제 또는 캡슐제 내로 조합된 개별 서브유닛으로 함유하는 약제학적 조성물의 사용을 기술한다. 하지만, 작용제 및 길항제가 개별 서브유닛 내에 있기 때문에 쉽게 분리될 수 있다. 또한, 작용제 및 길항제를 개별 서브유닛으로 제공할 경우, 봉쇄제를 포함하는 일부 서브유닛의 기계적 민감성으로 인해 정제를 형성하기가 더욱 어렵다.

[0010]

남용-저항(abuse-resistant) 투여형의 이점은 유용한 진통제를 제공하지만 남용되는 강한 오피오이드 작용제(예를 들어, 모르핀, 하이드로모르폰, 옥시코돈 또는 하이드로코돈)의 경구 투여형과 관련하여 특히 크다. 이는 각각의 투여 유닛마다 일정 기간에 걸쳐 방출되는 많은 투여량의 바람직한 오피오이드 작용제를 갖는 서방성 오피오이드 작용제 제품이다. 약물 남용자는 이러한 서방성 제품을 섭취하고 상기 제품을 짓이김, 분쇄, 추출하거나 다르게 손상시켜 투여형의 전체 내용물이 즉시 흡수 가능하도록 한다.

[0011]

상기 남용-저항, 서방성 투여형은 본 기술분야에서 기재되어 있다(예를 들어, 미국 특허 No. 2003/0124185 및 2003/0044458 참조). 그러나, 이들 봉쇄 형태에서 발견되는 오피오이드 길항제 또는 다른 길항제의 실질적인 양은 봉쇄 형태의 코어 내에 구축되는 삼투압으로 인해 물이 봉쇄 형태를 통하여 이의 코어 내로 침투됨에 따라 시간에 걸쳐(통상적으로 24시간 미만) 방출된다. 봉쇄 형태의 코어 내부의 높은 삼투압은 오피오이드 길항제 또는 길항제를 봉쇄 형태 밖으로 밀어내고, 이로 인해 오피오이드 길항제 또는 길항제가 봉쇄 형태로부터 방출된다.

[0012]

선행기술의 봉쇄 형태의 상술한 결점의 관점에서, 삼투압으로 인해 봉쇄 형태로부터 실질적으로 방출되지 않는 오피오이드 길항제 또는 다른 길항제의 봉쇄 형태에 대한 요구가 당업계에 존재한다. 본 발명은 오피오이드 길항제 또는 길항제의 봉쇄 형태를 제공한다. 본 발명의 이러한 목적 및 다른 목적 및 이점, 그리고 추가적인 발명의 특징은 본원에 제공되는 본 발명의 설명으로부터 명백할 것이다.

### 발명의 상세한 설명

[0013]

본 발명은 길항제, 작용제, 실코트(seal coat) 및 봉쇄 중합체(sequestering polymer)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 길항제, 작용제, 실코트 및 하나 이상의 봉쇄 중합체는 모두 단일 유닛의 성분이며, 상기 실코트는 길항제 및 작용제를 서로 물리적으로 분리하는 층을 형성한다. 하나의 구현예에서는 작용제 및 이의 길항제를 포함하는 다층 약제학적 조성물을 제공하며, 상기 작용제 및 길항제는 조성물의 본래의(intact) 형태에서 서로 접촉되지 않으며, 인간에게 투여시 상기 작용제는 실질적으로 방출되고 상기 길항제는 실질적으로 봉쇄된다. 또한, 이러한 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다. 다른 구현예에서는 생체 시료 내의 길항제 또는 이의 유도체의 양을 측정하는 방법으로서, 상기 길항제 또는 유도체는 생체 내에서 약제학적 조성물로부터

방출되며, 상기 방법은 37℃, 100rpm에서의 USP 패들법을 포함하며, 계면활성제를 함유하는 완충 용액 내에서의 배양을 더 포함한다.

[0014] 본 발명은 다중 활성제(multiple active agent)를 생체내에서 둘 중 하나의 활성제가 나머지 다른 하나에 미치는 효과를 최소화하는 형태 또는 방식으로 포유류에 투여하는 조성물 및 방법을 제공한다. 특정한 구현예에서는 2개 이상의 활성제가 약제학적 조성물의 일부로서 제형화된다. 제1 활성제는 생체내에서 치료 효과를 제공할 수 있다. 제2 활성제는 제1 활성제의 길항제일 수 있고 상기 조성물의 오용을 방지하는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 상기 제1 활성제가 마약이면, 상기 제2 활성제가 마약의 길항제일 수 있다. 상기 조성물은 정상적인 사용 동안 환자에 의해 온전하게 유지되고 길항제는 방출되지 않는다. 그러나 상기 조성물을 변조할 경우, 길항제가 방출될 수 있으며, 이에 의해 마약이 그 의도하는 효과를 갖지 못할 수 있다. 특정한 구현예에서 활성제는 둘다 층 형태로 단일 유닛, 예를 들어 비드 내에 함유된다. 상기 활성제는 실질적으로 불투과성 배리어와, 예를 들어 제어 방출 조성물로 제형화될 수 있고, 상기 조성물로부터의 길항제의 방출이 최소화된다. 특정한 구현예에서 길항제는 실험실내(*in vitro*) 검정에서는 방출되지만, 생체내에서는 실질적으로 방출되지 않는다. 조성물로부터의 활성제의 실험실내 및 생체내 방출은 임의의 몇 가지 공지된 기술에 의해 측정될 수 있다. 예를 들어, 생체내 방출은 활성제 또는 이의 대사물의 혈장 수준(즉, AUC, Cmax)을 측정하여 결정할 수 있다.

[0015] 하나의 구현예에서 본 발명은 오피오이드 길항제와 차단제를 포함하는 봉쇄 서브유닛을 제공하며, 상기 차단제는 24시간을 초과하는 기간 동안 위장관 내에서 오피오이드 길항제가 봉쇄 서브유닛으로부터 방출되는 것을 실질적으로 방지한다. 이러한 봉쇄 서브유닛은 오피오이드 작용제를 또한 포함하는 단일 약제학적 유닛 내로 도입된다. 그러므로 상기 약제학적 유닛은 오피오이드 길항제가 도포될 코어 부분을 포함한다. 이어서 실코트가 상기 길항제 위에 선택적으로 도포된다. 이어서 실코트 위에 약제학적 활성제를 포함하는 조성물이 도포된다. 이어서 동일하거나 또는 다른 차단제를 함유하는 추가적인 층이 도포되어 오피오이드 작용제가 시간에 걸쳐(즉, 제어 방출) 소화관 내에서 방출된다. 따라서, 오피오이드 길항제 및 오피오이드 작용제는 둘다 단일 약제학적 유닛 내에 함유되고, 이는 전형적으로 비드 형태이다.

[0016] 본원에서 사용되는 용어 "봉쇄 서브유닛"은 길항제를 함유하고 본래의 경우, 즉 변조하지 않는 경우에 위장관 내에서의 이의 방출을 방지하거나 실질적으로 방지하기 위한 임의의 수단을 말한다. 본원에서 사용되는 용어 "차단제"는 방출되는 길항제를 실질적으로 방지할 수 있는 봉쇄 서브유닛의 의한 수단을 말한다. 상기 차단제는, 예를 들어 하기에 상세히 기재된 바와 같은 봉쇄 중합체일 수 있다.

[0017] 본원에서 사용되는 용어 "실질적으로 방지한다", "방지한다" 또는 이로부터 파생된 임의의 단어들은 길항제가 위장관 내에서 봉쇄 서브유닛으로부터 실질적으로 방출되지 않음을 의미한다. "실질적으로 방출되지 않는다"는 것은 길항제가 소량 방출될 수 있지만, 이러한 방출량은 투여형이 수용자, 예를 들어 포유류(예를 들어, 인간)에게 경구 투여될 경우에 의도하는 바와 같이 진통 효능에 영향을 미치지 않거나 또는 유의하게 영향을 미치지 않음을 의미한다. 본원에 사용되는 용어 "실질적으로 방지한다", "방지한다" 또는 이로부터 파생된 임의의 단어들은 완전한 또는 100% 방지를 반드시 의미하지는 않는다. 오히려, 방지의 정도가 다양함에 대해 당업계의 숙련인은 잠재적 이점을 갖는 것으로서 인식한다. 이에 관하여, 차단제는 약 80% 이상의 길항제가 24시간을 초과하는 기간 동안 위장관 내에서 봉쇄 서브유닛으로부터 방출되는 것을 방지하는 정도까지 길항제의 방출을 실질적으로 방지하거나 또는 방지한다. 바람직하게, 상기 차단제는 약 90% 이상의 길항제가 24시간을 초과하는 기간 동안 위장관 내에서 봉쇄 서브유닛으로부터 방출되는 것을 방지한다. 보다 바람직하게, 상기 차단제는 약 95% 이상의 길항제가 봉쇄 서브유닛으로부터 방출되는 것을 방지한다. 가장 바람직하게, 상기 차단제는 약 99% 이상의 길항제가 24시간을 초과하는 기간 동안 위장관 내에서 봉쇄 서브유닛으로부터 방출되는 것을 방지한다.

[0018] 본 발명의 목적을 위하여, 미국 약전 711장 용해(United States Pharmacopeia (USP26) in chapter <711> Dissolution)에 기재된 바와 같이, 실험실내에서 경구 투여한 후 방출되는 길항제의 양을 용해 검사에 의해 측정할 수 있다. 예를 들어, 900mL의 0.1N HCl을 사용하여 장치 2(패들), 75rpm, 37℃에서 투여 유닛으로부터 다양한 시간에서의 방출을 측정한다. 특정 시간에 걸쳐, 봉쇄 서브유닛으로부터 길항제의 방출을 측정하는 다른 방법이 당업계에 공지되어 있다(예를 들어, USP26 참조).

[0019] 임의의 특정 이론에 구속받지 않고, 본 발명의 봉쇄 서브유닛이 봉쇄 서브유닛으로부터의 길항제의 삼투압적 구동 방출(osmotically-driven release)을 감소시킨다는 점에서, 본 발명의 봉쇄 서브유닛은 당업계에 공지된 길항제의 봉쇄 형태의 한계를 극복하는 것으로 생각된다. 또한, 본 발명의 봉쇄 서브유닛은 당업계에 공지된 길항제의 봉쇄 형태에 비하여 더욱 장기간 동안(예를 들어, 24시간 초과) 길항제의 방출을 감소시키는 것으로 생각된다. 촉진 금단은 치료제가 방출되고 작용하는 시간 후에 일어날 수 있기 때문에, 본 발명의 봉쇄 서브유닛이

길항제의 방출을 더욱 오랫동안 방지함을 제공한다는 사실이 특히 적절하다. 개개인에 대한 위장관 통과 시간이 개체군 내에서 매우 다양하다는 것은 잘 알려져 있다. 그러므로, 투여형의 잔류물은 24시간보다 길게 관내에 남아 있을 수 있으며, 몇몇 경우에는 48시간보다 길다. 또한, 오피오이드 진통제는 관 운동성의 저하를 일으켜 위장관 통과 시간을 더 길게 하는 것으로 잘 알려져 있다. 현재, 24시간의 기간에 걸쳐 효과를 갖는 서방성 형태가 미국 식약청(FDA)에 의해 승인되어 있다. 이에 관하여, 본 발명의 봉쇄 서브유닛은 상기 봉쇄 서브유닛이 변조되지 않은 경우, 24시간을 초과하는 기간 동안 길항제의 방출에 대한 방지를 제공한다.

[0020]

본 발명의 봉쇄 서브유닛은 온전할 경우 길항제의 방출을 실질적으로 방지하도록 고안된다. "본래의(intact)"는 투여형이 변조되지 않았음을 의미한다. 용어 "변조(tampering)"는 기계적, 열적 및/또는 화학적 수단에 의한 임의의 조작이 포함하는 것을 의미하며, 이는 투여형의 물성을 변화시킨다. 상기 변조는, 예를 들어 짓이김, 비틀기, 분쇄, 씹기, 용매에 용해, 가열(예를 들어, 약 45°C보다 높게) 또는 이의 조합일 수 있다. 본 발명의 봉쇄 서브유닛이 변조된 경우, 길항제는 봉쇄 서브유닛으로부터 즉시 방출된다.

[0021]

"서브유닛(subunit)"은 다른 서브유닛과 조합되어 투여형(예를 들어, 경구 투여형)을 제공할 수 있는 조성물, 혼합물, 입자 등을 포함하는 것을 의미한다. 상기 서브유닛은 비드, 펠릿, 과립, 타원체(spheroid) 등의 형태일 수 있고, 같거나 다른 추가의 서브유닛과 캡슐제나 정제 등의 형태로 조합되어 투여형, 예를 들어 경구 투여형을 제공할 수 있다. 또한, 상기 서브유닛은 층과 같이 유닛의 일부를 형성하는 큰 단일 유닛일 수 있다. 예를 들어, 서브유닛은 길항제로 코팅된 코어와 실코트일 수 있으며, 상기 서브유닛은 이어서 오피오이드 작용제와 같은 약제학적 활성제를 포함하는 추가적인 조성물로 코팅될 수 있다.

[0022]

"치료제의 길항제"는 치료제의 동일한 표적 분자(예를 들어, 수용체)에 결합하지만, 치료, 세포내 또는 생체내 반응을 일으키지 않는 천연에 존재하는 또는 합성된 임의의 약물 또는 분자를 의미한다. 이에 관하여, 치료제의 길항제는 치료제의 수용체에 결합하고, 이에 의해 치료제가 수용체에 작용하는 것을 방지한다. 오피오이드의 경우, 길항제는 수용자에게서 "황홀감(high)"의 성취를 방지할 수 있다.

[0023]

상기 길항제는 치료제의 효과를 무효로 하거나 또는 불쾌하거나 고통스러운 자극이나 작용을 일으키는 임의의 제제일 수 있으며, 이는 봉쇄 서브유닛 또는 이를 포함하는 조성물의 변조를 방지하거나 회피를 유발할 것이다. 바람직하게, 길항제는 이의 투여나 소비에 의해 수용자에게 해를 끼치지 않고, 예를 들어 씹어 삼키거나 또는 짓이겨 흡입함으로써 이의 투여 또는 소비를 방지시키는 특성을 갖는다. 길항제는 타는 듯하거나 얼얼한 감각을 제공하고, 예를 들어, 눈물흘림 반응(lachrymation response), 구역질, 구토 또는 다른 불쾌하거나 비위가 상하는 감각, 또는 조직 변색(color tissue)을 일으키는 악취가 나거나 구역질나는 맛 또는 냄새를 가질 수 있다. 바람직하게, 길항제는 치료제의 길항제, 고미제, 염료, 겔화제 및 자극제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대표적인 길항제에는 캡사이신, 염료, 고미제 및 구토제가 포함된다. 상기 길항제는 단일 유형의 길항제(예를 들어, 캡사이신), 단일 유형의 길항제의 다중 형태(예를 들어, 캡사이신 및 이의 유사체), 또는 상이한 유형의 길항제의 조합(예를 들어, 하나 이상의 고미제 및 하나 이상의 겔화제)를 포함할 수 있다. 바람직하게, 본 발명의 봉쇄 서브유닛 내의 길항제의 양은 수용자에게 독성을 갖지 않는다.

[0024]

치료제가 오피오이드 작용제인 경우, 길항제는 바람직하게 오피오이드 길항제, 예를 들어 날트렉손, 날록손, 날메펜, 사이클라자신, 레발로르판, 이의 유도체 또는 복합제, 약제학적으로 허용 가능한 이의 염 및 이의 조합이다. 보다 바람직하게, 상기 오피오이드 길항제는 날록손 또는 날트렉손이다. "오피오이드 길항제"는 하나 이상의 오피오이드 길항제를 단독 또는 조합으로 포함하고, 부분 길항제, 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 이의 입체 이성질체, 이의 에테르, 이의 에스테르 및 이의 조합이 포함된다. 상기 약제학적으로 허용 가능한 염에는 나트륨염, 칼륨염, 세슘염 등과 같은 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등과 같은 알칼리 토금속; 트리에틸아민염, 피리딘염, 피코린염, 에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 디사이클로헥실아민염, N,N-디벤질에틸렌디아민염 등과 같은 유기 아민염; 염화수소산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염 등과 같은 무기산염; 포름산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 말레인산염, 타르타르산염 등과 같은 유기산염; 메탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염 등과 같은 설폰산염; 알긴산염, 아스파라긴산염, 글루타민산염 등과 같은 아미노산염이 포함된다. 특정된 구현예에서 오피오이드 길항제의 양은 약 10ng 내지 약 275mg일 수 있다. 바람직한 구현예에서는 길항제가 날트렉손일 경우, 본래의 투여형은 24시간 이내에 0.125mg 미만으로 방출하고, 상기 투여형이 짓이겨지거나 씹힐 때에는 1시간 후에 방출된 날트렉손의 양이 0.25mg 이상인 것이 바람직하다.

[0025]

바람직한 구현예에서 오피오이드 길항제는 날록손을 포함한다. 날록손은 오피오이드 길항제이며, 작용제 효과가 거의 없다. 최대 12mg의 날록손의 피하주사 투여량은 인식 가능한 자각 효과를 일으키지 않으며, 24mg 날록손은 단지 가벼운 졸음을 초래한다. 인간에게 근육내 또는 정맥내에 투여되는 적은 투여량(0.4~0.8mg)의 날록손은



모르핀 유사 오피오이드 작용제의 효과를 방지하거나 신속하게 전환시킨다. 정맥내 1mg의 날록손은 25mg의 헤로인의 효과를 완전히 차단하는 것으로 보고되어 있다. 날록손의 효과는 정맥내 투여 후 거의 즉시 나타난다. 상기 약물은 경구 투여 후에 흡수되지만, 간을 통과하는 이의 초회 통과에서 불활성 형태로 빠르게 대사되는 것이 보고되어 있고, 비경구적으로 투여될 때보다 현저히 더 낮은 효능을 갖는 것으로 보고되어 있다. 1g을 초과하는 경구 투여량은 24시간 미만에 거의 완전히 대사되는 것으로 보고되어 있다. 설하 투여되는 날록손의 25%가 흡수되는 것으로 보고되어 있다(Weinberg et al., *Clin. Pharmacol. Ther.* 44:335-340 (1988)).

[0026]

다른 바람직한 구현예에서는 오피오이드 길항제는 날트렉손을 포함한다. 오피오이드에 이전에 중독된 환자의 치료에, 날트렉손이 오피오이드 길항제의 행복감 유발 효과(euphorogenic effect)를 방지하는 데 대량의 경구 투여량(100mg 초과)으로 사용되어 왔다. 날트렉손은 델타 부위 위에서 뮤(mu)에 대한 강력한 선택적 차단 작용을 나타내는 것으로 보고되어 있다. 날트렉손은 오피오이드 작용제 성질을 갖지 않는 옥시모르폰의 합성 동종체(congener)로 알려져 있으며, 옥시모르폰의 질소 원소에 위치한 메틸기를 사이클로프로필메틸기로 대체함에 따라 구조상으로 옥시모르폰과 다르다. 날트렉손의 염산염은 물에 최대 약 100mg/cc까지 녹는다. 날트렉손의 약리학 및 약동학적 성질은 여러 동물 및 임상 연구에서 평가되어 왔다. 예를 들어, Gonzalez et al. *Drugs* 35:192-213 (1988)을 참조한다. 경구 투여 후, 날트렉손은 빠르게 흡수되며(1시간 내에), 5~40% 범위의 경구 생체이용성을 갖는다. 날트렉손의 단백질 결합은 약 21%이며, 일회량 투여 후의 분포 체적은 16.1L/kg이다.

[0027]

날트렉손은 알코올 의존 치료 및 외인적으로 투여되는 오피오이드의 차단을 위해 정제 형태(Revvia<sup>®</sup>, 듀폰트(DuPont, 미국 델라웨어주 월밍톤))로 구매 가능하다. 예를 들어, Revvia(날트렉손 하이드로클로라이드 정제), Physician's Desk Reference, 51<sup>st</sup> ed., Montvale, N.J.; 및 *Medical Economics* 51:957-959(1997)을 참조한다. 50mg Revvia<sup>®</sup>의 투여량은 25mg IV 투여되는 헤로인의 약리학적 효과를 최대 24시간 동안 차단한다. 장기간에 걸쳐 모르핀, 헤로인 또는 기타 오피오이드와 동시 투여될 경우, 날트렉손은 오피오이드에 대한 신체 의존의 발달을 차단하는 것으로 알려져 있다. 날트렉손이 헤로인의 효과를 차단하는 방법은 오피오이드 수용체에 경쟁적으로 결합함에 의한 것으로 생각된다. 날트렉손은 오피오이드 효과의 완전한 차단에 의해 마약 중독을 치료하는데 사용되어 왔다. 마약 중독에 대한 날트렉손의 가장 성공적인 사용은 행동 제어 또는 기타 순응도 강화 방법(compliance-enhancing method)을 포함하는 종합적인 직업 또는 재활 프로그램의 일부로서, 양호한 예후를 갖는 마약 중독자들에게 사용했을 경우임이 밝혀져 있다. 날트렉손에 의한 마약 의존의 치료에서 환자가 적어도 7~10일 동안 오피오이드 없이 있는 것이 바람직하다. 이러한 목적을 위한 날트렉손의 초기 투여량은 일반적으로 약 25mg이었으며, 금단징후가 나타나지 않으면 상기 투여량을 일일 50mg으로 증가시킬 수 있다. 50mg의 일일 투여량은 비경구적으로 투여되는 오피오이드의 작용에 대해 적절한 임상 차단을 일으키는 것으로 여겨진다. 또한, 날트렉손은 사회적 및 정신치료적 방법과 함께 보조제로서 알코올 중독의 치료에 사용되어 왔다. 다른 바람직한 오피오이드 길항제에는, 예를 들어 사이클라조신 및 날트렉손이 포함되며, 이들 둘다는 질소에 사이클로프로필 메틸 치환체를 가져, 경구 경로에 의해 이들 효능이 많이 유지되며, 경구 투여 후 24시간으로 접근하는 기간에 더 오래 지속된다.

[0028]

또한, 상기 길항제는 고미제일 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "고미제"는 봉쇄 서브유닛을 포함하는 변조된 투여형을 흡입 및/또는 삼킬 시에 수용자에게 불쾌한 맛을 제공하는 임의의 제제를 말한다. 고미제를 함유함으로써, 변조된 투여형의 섭취는 흡입 또는 경구 투여시에 쓴맛을 발생시키며, 이는 특정한 구현예에서는 변조된 투여형으로부터 황홀감을 얻는 기쁨을 망치거나 방해하고 바람직하게는 투여형의 남용을 방지한다.

[0029]

다양한 고미제로 사용될 수 있는 것에는, 예를 들어 천연, 인공 및 합성 향미유 및 착향제(flavoring aromatic) 및/또는 오일, 올레오레신 및 식물, 잎, 꽃 및 과일 등으로부터 유래된 추출물 및 이의 조합이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 비한정적인 대표적인 향미유에는 스페아민트 오일, 페퍼민트 오일, 유칼립투스 오일, 육두구 오일, 울스파이스, 메이즈, 비터 아몬드의 오일 및 멘톨 등이 포함된다. 또한, 유용한 고미제는 인공, 천연 및 합성의 과일 향미제, 예를 들어, 레몬, 오렌지, 라임 및 그레이프푸르트를 포함하는 시트러스 오일 및 과일 에센스 등이다. 추가적인 고미제에는 수크로오스 유도체(예를 들어, 수크로오스 옥타아세테이트), 클로로수크로오스 유도체 및 퀴닌 설페이트 등이 포함된다. 본 발명에 사용하기에 바람직한 고미제는 데나토늄 벤조에이트 NF-엔하이드로스(Denatonium Benzoate NF-Anhydrous)이며, 상표명 Bitrex™(맥파를란 스미스 리미티드(Macfarlan Smith Limited), 영국 에딘버그)으로 판매된다. 고미제는 사용되는 특정 고미제(들)에 따라 투여형의 중량에 대하여 약 50wt% 미만, 바람직하게는 약 10wt% 미만, 보다 바람직하게는 약 5wt% 미만의 양으로, 가장 바람직하게는 투여형의 중량에 대하여 약 0.1 내지 1.0wt% 범위의 양으로 제형 내에 첨가될 수 있다.

[0030]

대안적으로, 길항제는 염료일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "염료"는 접촉시에 조직의 변색을 일으키는 임

의의 제제를 말한다. 이에 관하여, 봉쇄 서브유닛이 변조되고 내용물이 흡입되면 상기 염료는 비강 조직 및 이의 주위 조직을 변색시킨다. 바람직한 염료는 피하 조직 단백질과 강력하게 결합할 수 있으며 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 식품 착색제에서 문신술(tattooing)에 이르는 응용 분야에서 유용한 염료가 본 발명에 적합한 대표적인 염료이다. 식품 착색 염료에는 FD&C 그린 #3 및 FD&C 블루 #1이 포함되며, 이외에 임의의 다른 FD&C 또는 D&C 컬러가 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 이러한 식품 염료는 회사, 예를 들어 보이그트 글로벌 디스트리뷰션(Voigt Global Distribution, 미국 미주리주 캔자스시티)을 통하여 구매 가능하다.

[0031]

길항제는 대안적으로 자극제일 수 있다. 본원에 사용되는 용어 "자극제"에는 본 발명의 변조된 투여형을 투여하는 남용자에게 자극적인, 예를 들어 타는 듯하거나 불편한 감각을 부여하는 데 사용되는 화합물이 포함된다. 자극제의 사용은 남용자가 상기 투여형을 변조하고 이 변조된 투여형을 흡입, 주사 또는 삼키는 것을 단념시키게 할 것이다. 바람직하게, 자극제는 투여형이 변조될 경우 방출되고 이 변조된 투여형을 흡입, 주사 및/또는 삼킬 시에 남용자에게 타는 듯하거나 자극적인 효과를 제공한다. 다양한 자극제로 사용될 수 있는 것에는, 예를 들어 캡사이신 및 캡사이신과 유사한 타입의 성질을 갖는 캡사이신 유사체 등이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 몇몇 캡사이신 유사체 또는 유도체에는, 예를 들어 레시니페라톡신, 티니아톡신, 헵타노일이소부틸아미드, 헵타노일 구아니아실아미드, 기타 이소부틸아미드 또는 구아니아실아미드, 디하이드로캡사이신, 호모바닐릴 옥틸에스테르, 노나노일 바닐릴아미드 또는 바닐로이드로서 알려진 부류의 기타 화합물이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 레시니페라톡신은, 예를 들어 미국 특허 No. 5,290,816에 기재되어 있다. 미국 특허 No. 4,812,446은 캡사이신 유사체 및 이의 제조 방법에 대해 기술한다. 또한, 미국 특허 No. 4,424,205는 캡사이신양 유사체(capsaicin-like analog)의 자극(pungency)을 열거하면서 "천연 및 합성 고추향 물질(Natural and Synthetic Pepper-Flavored Substances, Newman, 1954 출판)"을 인용한다. 캡사이신 및 이의 유사체의 약리학적 작용이 논의되었다(Ton et al., *British Journal of Pharmacology* 10:175-182(1955)). 투여형 내에 자극제(예를 들어, 캡사이신)를 함유함으로써, 상기 자극제는 남용자에게 타는 듯하거나 불편한 특성을 부여하여, 변조된 투여형의 흡입, 주사 또는 경구 투여를 단념시키게 하며, 바람직하게는 상기 투여형의 남용을 방지한다. 적합한 캡사이신 조성물에는 캡사이신(트랜스 8-메틸-N-바닐릴-6-노네아미드) 또는 이의 유사체가 약 0.00125wt% 내지 50wt%, 바람직하게는 약 1wt% 내지 약 7.5wt%, 가장 바람직하게는 약 1wt% 내지 약 5wt%의 농도로 포함된다.

[0032]

또한, 길항제는 겔화제일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "겔화제"는 변조된 투여형에 대해 겔 유사 특성을 제공하는 임의의 제제를 말하며, 이는 치료제의 흡수를 지연시키고, 봉쇄 서브유닛과 함께 제형화되어, 수용자가 빠른 "황홀감"을 얻기 어렵게 한다. 특정 바람직한 구현예에서는 투여형이 변조되고 소량(예를 들어, 약 10mL 미만)의 수성 액체(예를 들어, 물)에 노출될 경우, 상기 투여형은 주사 및/또는 흡입에 부적합할 것이다. 수성 액체의 첨가시, 변조된 투여형이 바람직하게 두꺼워지고 점성을 갖게 되어 주사에 부적합하게 된다. 용어 "주사에 부적합한"은 본 발명의 목적을 위하여, 상기 투여형에 부여되는 점성으로 인해 투여형을 주사함에 있어 실질적인 어려움(예를 들어, 투여시의 통증 또는 투여형을 주사기를 통하여 밀어내기 어려움)이 있음을 의미하는 것으로 정의되며, 이로 인해 투여형 내의 치료제의 남용 가능성을 감소시킨다. 특정한 구현예에서 상기 겔화제는 치료제를 더 높은 농도로 만들기 위해 투여형의 수성 혼합물에 대해 증발(열 사용에 의함)을 시도하여, 주사에 부적합한 고도로 점성 있는 물질을 생성하는 양으로 투여형 내에 존재한다. 변조된 투여형을 코로 흡입할 경우, 겔화제는 점막의 수분 때문에 비도(nasal passage)에 투여시 겔처럼 될 수 있다. 또한, 겔이 비도에 들러 붙고 남용성 물질의 흡수를 최소화시키기 때문에 상기 제형은 비강 투여를 기피하도록 만든다. 다양한 겔화제가 사용될 수 있으며, 예를 들어 당류 또는 당 유래 알코올, 예를 들어 만니톨 및 소르비톨 등, 전분 및 전분 유도체, 셀룰로오스 유도체, 예를 들어 미정질 셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 에타필라이트, 벤토나이트, 텍스트린, 알기네이트, 카라기난, 검 트라가칸트, 검 아카시아, 구아 검, 크산탄 검, 펙틴, 젤라틴, 카올린, 레시틴, 규산 알루미늄 마그네슘, 카르보머 및 카르보폴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 알코올, 이산화규소, 계면활성제, 혼합된 계면활성제/습윤제 시스템, 유화제, 기타 중합성 물질 및 이의 혼합물 등이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 특정 바람직한 구현예에서 겔화제는 크산탄 검이다. 다른 바람직한 구현예에서는 본 발명의 겔화제는 펙틴이다. 본 발명에 유용한 펙틴 또는 펙틴질(pectic substance)에는 정제되거나 분리된 펙트산 뿐만 아니라, 가공하지 않은 천연 펙틴 공급원, 예를 들어 사과, 감귤류 또는 사탕무 잔류물도 포함되며, 이들은 필요하다면, 예를 들어 알칼리 또는 효소에 의해 에스테르화 또는 탈에스테르화가 실시된다. 바람직하게 본 발명에서 사용되는 펙틴은 감귤류 과일, 예를 들어 라임, 레몬, 그레이프프루트 및 오렌지에서 유래된다. 투여형 내에 겔화제를 함유함으로써, 겔화제는 바람직하게 변조시 상기 투여형에 점막과 접촉하여 변조된 투여형의 겔 유사 점성으로 인해 빠른 황홀감을 얻는 즐거움을 망치거나 방해하는 겔 유사 특성을 부여하고, 특정한 구현예에서는 예를 들어 비도 내의 흡수를 최소

화합으로써 투여형의 남용을 방지한다. 겔화제는 오피오이드 작용제의 중량에 대하여 겔화제 대 오피오이드 작용제의 중량비를 약 1:40 내지 약 40:1, 바람직하게는 약 1:1 내지 약 30:1 및 보다 바람직하게는 약 2:1 내지 약 10:1로 하여 제형에 첨가될 수 있다. 특정 다른 구현예에서 투여형은 상기 투여형이 수성 액체(약 0.5 내지 약 10mL이며, 바람직하게는 약 1 내지 약 5mL) 중의 용해에 의해 변조된 후, 약 10cP 이상의 점도를 갖는 점성의 겔을 형성한다. 가장 바람직하게는 수득된 혼합물이 약 60cP 이상의 점도를 가질 것이다.

[0033]

"차단제"는 24시간을 초과하는 기간 동안, 예를 들어 24 내지 25시간, 30시간, 35시간, 40시간, 45시간, 48시간, 50시간, 55시간, 60시간, 65시간, 70시간, 72시간, 75시간, 80시간, 85시간, 90시간, 95시간 또는 100시간 등의 시간 동안, 위장관 내에서 길항제의 방출을 방지하거나 실질적으로 방지한다. 바람직하게, 위장관 내에서 길항제의 방출이 방지되거나 실질적으로 방지되는 기간은 약 48시간 이상이다. 보다 바람직하게, 차단제는 약 72시간 이상의 기간 동안 방출을 방지하거나 실질적으로 방지한다.

[0034]

본 발명의 봉쇄 서브유닛의 차단제는 제1 길항제-불투과성 물질과 코어를 포함하는 시스템일 수 있다. "길항제-불투과성 물질"은 길항제에 대해 실질적으로 불투과성이고 상기 길항제가 봉쇄 서브유닛으로부터 실질적으로 방출되지 못하게 하는 임의의 물질을 의미한다. 본원에 사용되는 용어 "실질적으로 불투과성"은 완전한 또는 100% 불투과성을 반드시 의미하지는 않는다. 오히려, 불투과성의 정도가 다양하다는 점에 대해 당업계의 숙련인은 잠재적 이점을 갖는 것으로서 인식한다. 이에 관하여, 길항제-불투과성 물질은 약 80% 이상의 길항제가 24시간을 초과하는 기간 동안 위장관 내에서 봉쇄 서브유닛으로부터 방출됨이 방지되는 정도까지 길항제의 방출을 방지하거나 실질적으로 방지한다. 바람직하게는, 길항제-불투과성 물질은 약 90% 이상의 길항제가 24시간을 초과하는 기간 동안 위장관 내에서 봉쇄 서브유닛으로부터 방출되는 것을 방지한다. 보다 바람직하게는, 길항제-불투과성 물질은 약 95% 이상의 길항제가 봉쇄 서브유닛으로부터 방출되는 것을 방지한다. 가장 바람직하게는, 길항제-불투과성 물질은 약 99% 이상의 길항제가 24시간을 초과하는 기간 동안 위장관 내에서 봉쇄 서브유닛으로부터 방출되는 것을 방지한다. 길항제-불투과성 물질은 24시간을 초과하는 기간 동안, 바람직하게는 약 48시간 이상 동안 위장관 내에서의 길항제의 방출을 방지하거나 실질적으로 방지한다. 보다 바람직하게는, 길항제-불투과성 물질은 길항제가 약 72시간 이상 동안 봉쇄 유닛으로부터 방출되는 것을 방지하거나 실질적으로 방지한다.

[0035]

바람직하게는, 제1 길항제-불투과성 물질은 소수성 물질을 포함하고 의도한 바와 같이 경구 투여될 경우, 변조되지 않고 길항제가 위장관을 통과하는 동안 방출되지 않거나 실질적으로 방출되지 않도록 한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 소수성 물질은 본원에 기재되며 하기에 설명한다. 상기 소수성 물질은 바람직하게는 약제학적으로 허용 가능한 소수성 물질이다.

[0036]

또한, 제1 길항제-불투과성 물질은 위장관 내에서 불용성인 중합체를 포함하는 것이 바람직하다. 당업계의 숙련인은 위장관 내에서 불용성인 중합체가 봉쇄 서브유닛 섭취시 길항제의 방출을 방지할 것임을 이해한다. 상기 중합체는 셀룰로오스 또는 아크릴 중합체일 수 있다. 바람직하게는, 셀룰로오스는 에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 트리아세테이트 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 에틸 셀룰로오스에는, 예를 들어 에톡시 함량이 약 44 내지 약 55%인 것이 포함된다. 에틸 셀룰로오스는 수분산액, 알코올 용액 또는 기타 적합한 용매 중의 용액 형태로 사용될 수 있다. 셀룰로오스는 무수글루코오스 유닛에 대한 치환도(D.S.)가 0보다 크고 최대 3일 수 있다. "치환도"는 치환기로 대체되는 셀룰로오스 중합체의 무수글루코오스 유닛에서의 하이드록시기의 평균 개수를 의미한다. 대표적인 물질에는 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 모노셀룰로오스 알카닐레이트, 디셀룰로오스 알카닐레이트, 트리셀룰로오스 알카닐레이트, 모노셀룰로오스 알케닐레이트, 디셀룰로오스 알케닐레이트, 트리셀룰로오스 알케닐레이트, 모노셀룰로오스 아로일레이트, 디셀룰로오스 아로일레이트 및 트리셀룰로오스 아로일레이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 중합체가 포함된다.

[0037]

보다 구체적인 셀룰로오스에는 D.S.가 1.8이고 프로필 함량이 39.2 내지 45%이며 하이드록시 함량이 2.8 내지 5.4%인 셀룰로오스 프로피오네이트; D.S.가 1.8이고 아세틸 함량이 13 내지 15%이며 부티릴 함량이 34 내지 39%인 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트; 아세틸 함량이 2 내지 29%이고 부티릴 함량이 17 내지 53%이며 하이드록시 함량이 0.5 내지 4.7%인 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트; D.S.가 2.9 내지 3인 셀룰로오스 트리아실레이트, 예를 들어 셀룰로오스 트리아세테이트, 셀룰로오스 트리발러레이트, 셀룰로오스 트리라우레이트, 셀룰로오스 트리파르미테이트, 셀룰로오스 트리석시네이트 및 셀룰로오스 트리옥타노에이트; D.S.가 2.2 내지 2.6인 셀룰로오스 디아실레이트, 예를 들어 셀룰로오스 디석시네이트, 셀룰로오스 디팔미테이트, 셀룰로오스 디옥타노에이트, 셀룰로오스 디펜타노에이트 및 셀룰로오스의 코에스테르(coester), 예를 들어 셀룰로오스 아세테이트 부

티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 옥타노에이트 부티레이트 및 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트가 포함된다. 봉쇄 서브유닛을 제조하는 데 사용할 수 있는 추가적인 셀룰로오스 중합체에는 아세트알데하이드 디메틸 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 에틸카르바메이트, 셀룰로오스 아세테이트 메틸카르바메이트 및 셀룰로오스 아세테이트 디메틸아미노셀룰로오스 아세테이트가 포함된다.

[0038]

아크릴 중합체는 바람직하게 메타크릴 중합체, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타아크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물), 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 봉쇄 서브유닛의 제조에 유용한 아크릴 중합체에는 사용되는 아크릴 및 메타크릴 모노머의 몰당 약 0.02 내지 약 0.03몰의 트리(저급 알킬) 암모늄기를 함유하는 아크릴산과 메타크릴산 에스테르로부터 합성된 공중합체(예를 들어, 아크릴산 저급 알킬 에스테르와 메타크릴산 저급 알킬 에스테르의 공중합체)를 포함하는 아크릴 수지가 포함된다. 적합한 아크릴 수지의 예는 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 NF21, 상표명 유드라짓(Eudragit)<sup>®</sup> (로마 파르마 게엠베하(Rohm Pharma GmbH), 독일 다름슈타트)으로 판매되는 중합체이다. 유드라짓<sup>®</sup>은 에틸 아크릴레이트(EA), 메틸 메타크릴레이트(MM) 및 트리메틸암모늄에틸 메타크릴레이트 클로라이드(TAM)의 수불용성 공중합체이며, 여기서 TAM 대 나머지 성분(EA와 MM)의 몰비는 1:40이다. 아크릴 수지, 예를 들어 유드라짓<sup>®</sup>은 수분산액 형태로 사용되거나 적합한 용매 중의 용액으로 사용될 수 있다. 바람직한 아크릴 중합체에는 아크릴산과 메타크릴산 에스테르와 낮은 함량의 4차 암모늄기의 공중합체가 포함되며, 예를 들어 유드라짓<sup>®</sup> RL PO(타입 A)와 유드라짓<sup>®</sup> RS PO(타입 B; 본원에서 사용되는 "유드라짓<sup>®</sup> RS")이다(모노그래프 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 타입 A Ph. Eur., 암모니오 메타크릴레이트 공중합체 타입 B Ph. Eur., 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 타입 A 및 B USP/NF 및 아미노알킬메타크릴레이트 공중합체 RS JPE로 기재됨).

[0039]

다른 바람직한 구현예에서 길항제-불투과성 물질은 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리락트산과 폴리글리콜산의 공중합체 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 다른 구현예에서 소수성 물질에는 폴리(락트산/글리콜산)("PLGA"), 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리무수물, 폴리오르토에스테르, 폴리카프로락톤, 폴리포스포젠, 다당류, 단백질 중합체, 폴리에스테르, 폴리디옥사논, 폴리글루코네이트, 폴리락트산-폴리에틸렌 옥사이드 공중합체, 폴리(하이드록시부티레이트), 폴리포스포에스테르 또는 이의 조합을 포함하는 생분해성 중합체가 포함된다. 바람직하게는 생분해성 중합체는 약 2,000 내지 약 500,000달톤의 분자량을 갖는 폴리(락트산/글리콜산), 락트산과 글리콜산의 공중합체를 포함한다. 락트산 대 글리콜산의 비는 바람직하게는 약 100:1 내지 약 25:75이며, 보다 바람직한 락트산 대 글리콜산의 비는 약 65:35이다.

[0040]

폴리(락트산/글리콜산)은 미국 특허 No. 4,293,539(Ludwig et al.)에 설명된 방법에 의해 제조할 수 있으며, 이는 참조로 본원에 포함된다. 간단하게 말해, 루드위그(Ludwig)는 용이하게 제거 가능한 중합화 촉매(예를 들어, Dowex HCR-W2-H와 같은 강한 이온-교환 수지)의 존재하에서, 락트산과 글리콜산의 축합에 의해 공중합체를 제조한다. 촉매의 양은 중합화에 크게 중요하지 않지만, 일반적으로는 조합된 락트산과 글리콜산의 총 중량에 대해 약 0.01 내지 약 20중량부이다. 중합화 반응은 약 100℃ 내지 약 250℃의 온도에서 약 48 내지 약 96시간 동안 용매 없이, 바람직하게는 물과 부산물의 제거를 용이하게 하기 위해 감압하에서 수행할 수 있다. 그 다음에, 폴리(락트산/글리콜산)을 디클로로메탄 또는 아세톤과 같은 유기 용매에 용융 반응 혼합물을 여과함으로써 회수한 후, 여과하여 촉매를 제거한다.

[0041]

봉쇄 서브유닛에 사용하기에 적합한 가소제에는, 예를 들어 아세틸 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 디에틸 프탈레이트, 디부틸 프탈레이트(DBP), 아세틸트리-N-부틸 시트레이트(ATBC) 또는 디부틸 세바케이트가 포함되며, 이는 상기 중합체와 혼합될 수 있다. 또한, 착색제와 같은 기타 첨가제가 본 발명의 봉쇄 서브유닛 제조에 사용될 수 있다.

[0042]

특정한 구현예에서 봉쇄 서브유닛의 봉쇄 특성을 개선하기 위해 첨가제를 조성물 내에 함유시킬 수 있다. 하기에 기술하는 바와 같이, 기타 첨가제 또는 성분에 대한 첨가제 또는 성분의 비를 조정하여 서브유닛 내에 함유된 제제의 봉쇄 개선을 강화시키거나 지연시킬 수 있다. 작용성 첨가제(즉, 전하-중화 첨가제)는 다양한 양으로 포함되어 길항제, 특히 수용성 코어(즉, 당 구체(sugar sphere))가 이용될 경우 방출을 다양하게 할 수 있다. 예를 들어, 중량-대-중량 기준으로 봉쇄 중합체에 대한 전하-중화 첨가제의 낮은 함유량은 길항제의 방출 감소를 일으킬 수 있다.



[0043]

특정한 구현예에서 계면활성제가 전하-중화 첨가제(charge-neutralizing additive)로서 역할을 할 수 있다. 이러한 중화는 특정한 구현예에서 봉쇄 중합체 내에 함유된 양으로 하전된 기들의 수화에 의해 봉쇄 중합체의 팽윤을 감소시킬 수 있다. 또한, 계면활성제(이온성 또는 비이온성)는 봉쇄 서브유닛을 제조하는 데 사용될 수 있다. 계면활성제는 이온성인 것이 바람직하다. 바람직한 대표적인 제제에는, 예를 들어 알킬아릴 설포네이트, 알코올 설페이트, 설포석시네이트, 설포석시나메이트, 사르코시네이트 또는 타우레이트 등이 포함된다. 추가적인 예에는 에톡시화 피마자유, 벤즈알코늄 클로라이드, 폴리글리콜화 글리세라이드, 아세틸화 모노글리세라이드, 소르비탄 지방산 에스테르, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 유도체, 모노글리세라이드 또는 이의 에톡시화 유도체, 디글리세라이드 또는 이의 폴리옥시에틸렌 유도체, 소듐 도큐세이트, 소듐 라우릴 설페이트, 디옥틸 소듐 설포석시네이트, 소듐 라우릴 사르코시네이트 및 소듐 메틸 코코일 타우레이트, 마그네슘 라우릴 설페이트, 트리에탄올아민, 세트리미드, 수크로오스 라우레이트 및 기타 수크로오스 에스테르, 글루코오스(덱스트로오스) 에스테르, 시메티콘, 옥시놀, 디옥틸 소듐설포석세이네이트, 폴리글리콜라이즈드 글리세리드, 소듐도데실벤젠 설포네이트, 디알킬 소듐설포석시네이트, 지방 알코올, 예를 들어 라우릴, 세틸 및 스테릴, 글리세릴 에스테르, 콜산 또는 이의 유도체, 레시틴 및 인지질이 포함되지만, 이로 한정되지 않는다. 이들 제제는 전형적으로 이온성(즉, 음이온성 또는 양이온성) 또는 비이온성으로 특징지어진다. 본원에 기재된 특정한 구현예에서 음이온성 계면활성제, 예를 들어 소듐 라우릴 설페이트(SLS)가 바람직하게 사용된다(미국 특허 No. 5,725,883; 미국 특허 No. 7,201,920; 유럽 특허(EP) 502642A1; Shokri, et al. Pharm. Sci. 2003. *The effect of sodium lauryl sulphate on the release of diazepam from solid dispersions prepared by cogrinding technique*. Wells, et al. *Effect of Anionic Surfactants on the Release of Chlorpheniramine Maleate From an Inert, Heterogeneous Matrix*. Drug Development and Industrial Pharmacy 18(2) (1992): 175-186. Rao, et al. "Effect of Sodium Lauryl Sulfate on the Release of Rifampicin from Guar Gum Matrix." Indian Journal of Pharmaceutical Science (2000): 404-406; Knop, et al. *Influence of surfactants of different charge and concentration on drug release from pellets coated with an aqueous dispersion of quaternary acrylic polymers*. STP Pharma Sciences, Vol. 7, No. 6, (1997) 507-512). 기타 적합한 제제는 당업계에 공지되어있다.

[0044]

본원에 나타낸 바와 같이, SLS는 봉쇄 서브유닛이 당 구체 기질(sugar sphere substrate) 위에 구축될 경우 유드라짓 RS과 조합되는 것이 특히 유용하다. 봉쇄 중합체(즉, 유드라짓 RS)에 대하여 중량-대-중량 기준으로 약 6.3% 미만의 SLS의 함유는 하전 중화 작용(이론상으로 각각 20%와 41% 중화)을 제공할 수 있으며, 이에 의해 캡슐화된 활성제(즉, 길항제 날트렉손)의 방출을 현저히 지연시킬 수 있다. 봉쇄 중합체에 대하여 약 6.3%를 초과하는 SLS의 함유는 봉쇄 서브유닛으로부터의 길항제의 방출 증가가 나타난다. 유드라짓<sup>®</sup>RS과 조합하여 사용하는 SLS에 관련하여, SLS는 약 1%, 2%, 3%, 4% 또는 5%로 존재하는 것이 바람직하며, 일반적으로는 봉쇄 중합체(즉, 유드라짓<sup>®</sup>RS)에 대해 w/w 기준으로 6% 미만이다. 바람직한 구현예에서 SLS는 봉쇄 중합체에 대해 약 1.6% 또는 약 3.3% 존재할 수 있다. 상술한 바와 같이, 많은 제제(즉, 계면활성제)가 본원에 개시된 조성물 내에 SLS 대신 사용될 수 있다.

[0045]

추가적으로 유용한 제제에는 서브유닛으로부터의 길항제의 이동을 물리적으로 차단시킬 수 있는 것 및/또는 배리어의 소수성을 강화시킬 수 있는 것들이 포함된다. 하나의 대표적인 제제는 탈크이며, 이는 약제학적 조성물 내에 일반적으로 사용되는 것이다(Pawar et al. *Agglomeration of Ibuprofen With Talc by Novel Crystallo-Co-Agglomeration Technique*. AAPS PharmSciTech. 2004; 5(4): article 55). 실시예에 나타낸 바와 같이, 탈크는 봉쇄 서브유닛이 당 구체의 코어 위에 구축될 경우에 특히 유용하다. 조성물의 작용에 악영향을 미치지 않는 한, 임의의 형태의 탈크가 사용될 수 있다. 대부분의 탈크는 과용해 실리카( $\text{SiO}_2$ )의 존재하에서 돌로마이트( $\text{CaMg}(\text{CO}_3)_2$ ) 또는 마그네사이트( $\text{MgO}$ )의 변성으로부터 수득되거나 사문석 또는 규암의 변성에 의해 수득된다. 탈크에는 트레몰라이트( $\text{CaMg}_3(\text{SiO}_3)_4$ ), 사문석( $3\text{MgO} \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ), 안토필라이트( $\text{Mg}_7 \cdot (\text{OH})_2 \cdot (\text{Si}_4\text{O}_{11})_2$ ), 마그네사이트, 마이카, 클로라이트, 돌로마이트, 탄산칼슘( $\text{CaCO}_3$ )의 방해석 형태, 산화철, 탄소, 석영 및/또는 산화마그네슘과 같은 미네랄이 포함된다. 이러한 불순물의 존재는 탈크의 작용이 유지된다는 조건하에서 본원에서 기재된 조성물 내에 허용될 수 있다. 탈크는 USP 등급인 것이 바람직하다. 상술한 바와 같이, 본원에 기재된 탈크의 작용은 소수성을 강화시키고, 이에 따라 봉쇄 중합체의 작용성을 강화시키는 것이다. 탈크의 많은 대용품이 본원에 기재된 조성물 내에 사용될 수 있고 당업계의 숙련인에 의해 결정될 수 있다.

[0046]

봉쇄 중합체에 대한 탈크의 비는 본원에 기재된 조성물의 작용성에 극적인 차이를 만든다. 예를 들어, 하기에 기재되는 실시예는 탈크 대 봉쇄 중합체 비(w/w)가 조성물로부터 날트렉손의 방출을 방지하도록 고안된 조성물

과 관련하여 중요하다. 여기에는 탈크 및 유드라짓®RS의 거의 동일한 함유량(중량-대-중량 기준)은 매우 낮은 나트렉손 방출 프로파일을 가져온다는 것이 나타나 있다. 대조적으로, 현저히 더 낮거나 더 높은, 더 낮은(69% w/w) 및 더 높은(151% w/w) 탈크:유드라짓®RS 비는 둘다 나트렉손의 방출을 증가시키게 된다. 따라서, 탈크와 유드라짓®RS이 사용되는 경우, 탈크는 유드라짓®RS에 대하여 약 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115%, 120% 또는 125% w/w로 존재하는 것이 바람직하다. 상술한 바와 같이, 기타 첨가제 또는 성분들에 대해 가장 유리한 비는 다양하고 표준 실험 방법을 이용하여 결정할 수 있다.

[0047]

특정한 구현예에서 예를 들어 수용성 코어가 이용되는 경우, 조성물의 삼투압에 영향을 미칠 수 있는 제제(즉, 삼투압 조절제)를 포함하는 것이 유용하다(일반적으로, 유드라모드(Eudramode)®에 관한 WO 2005/046561 A2 및 WO 2005/046649 A2 참조). 이러한 제제는 바람직하게 상기 유드라짓®RS/탈크 층에 도포된다. 활성제(즉, 제어 방출 작용제 제제)에 의해 중첩된 봉쇄 서브유닛을 포함하는 약제학적 유닛에서 삼투압 조절제는 바람직하게 상기 활성제 층의 바로 아래에 위치한다. 적합한 삼투압 조절제에는, 예를 들어 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC) 또는 염화물 이온(즉, NaCl에서 유래) 또는 HPMC와 염화물 이온(즉, NaCl에서 유래)의 조합이 포함될 수 있다. 유용한 다른 이온에는 브롬화물 또는 요오드화물이 포함된다. 염화나트륨 및 HPMC의 조합은, 예를 들어 수중에서 또는 에탄올과 물의 혼합물에서 제조할 수 있다. HPMC는 일반적으로 약제학적 조성물에 이용된다(예를 들어, 미국 특허 No. 7,226,620 및 No. 7,229,982 참조). 특정한 구현예에서 HPMC는 분자량이 약 10,000 내지 약 1,500,000일 수 있으며, 일반적으로는 약 5000 내지 약 10,000이다(저분자량 HPMC). HPMC의 비중은 일반적으로 약 1.19 내지 약 1.31이며, 평균 비중은 약 1.26이고, 점도는 약 3600 내지 5600이다. HPMC는 수용성 합성 중합체일 수 있다. 적합하고 구매 가능한 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 중합체의 예는 메토셀(Methocel) K100 LV 및 메토셀 K4M(Dow)을 포함한다. 다른 HPMC 첨가제가 당업계에 공지되어 있으며, 본원에 기재된 조성물을 제조하는 데 적합할 수 있다. 실시예에 나타난 바와 같이, NaCl(HPMC와 함께)의 함유는 유드라짓®RS에 의한 나트렉손의 봉쇄에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 특정한 구현예에서 전하-중화 첨가제(즉, NaCl)는 봉쇄 중합체에 대하여 중량-대-중량 기준으로 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10% 미만으로 포함되는 것이 바람직하다. 다른 바람직한 구현예에서 전하-중화 첨가제는 봉쇄 중합체에 대하여 중량-대-중량 기준으로 약 4%로 존재한다.

[0048]

따라서, 하나의 구현예에서 당 구체 기질에 구축된 봉쇄 서브유닛은 수 개의 최적화제(optimizing agent)와 조합하여 봉쇄 중합체(즉, 유드라짓®RS)를 포함하는 것으로 제공되며, 상기 최적화제는 중합체에 있는 양으로 하전된 기의 수화에 의해 필름의 팽윤을 감소시키고 전하-중화 첨가제로서의 소듐 라우릴 설페이트(SLS); 필름을 통한 나트렉손 이송에 대해 고체 불투과성 장애물을 생성시키고 소수성 강화제로서의 탈크; 및 삼투압 저하제로서의 염화물 이온(즉, NaCl로)이 포함한다. 봉쇄 중합체에 대한 추가적인 성분의 각각의 비는 놀랍게도 봉쇄 서브유닛의 작용에 중요한 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 실시예는 유드라짓 RS에 대해 w/w 기준으로 6% 미만, 바람직하게는 1~4% 및 보다 바람직하게는 1.6% 또는 3.3%로 존재하는 봉쇄 중합체 및 최적화제 SLS; 유드라짓®RS과 w/w 기준으로 거의 동일한 양인 탈크; 및 유드라짓®RS에 대하여 w/w 기준으로 약 4%로 존재하는 NaCl을 포함하는 봉쇄 서브유닛을 제공한다.

[0049]

본 발명의 임의의 봉쇄 서브유닛을 제조하는 방법은 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Alfonso R. Genaro (ed), 20<sup>th</sup> edition 및 하기에 기술하는 실시예 2를 참조한다. 봉쇄 서브유닛은 임의의 적합한 방법에 의해 제조되어, 예를 들어 비드, 펠릿, 과립 및 타원체 등을 제공할 수 있다. 활성 성분으로 코팅된 타원체 또는 비드는, 예를 들어 활성 성분을 물에 용해한 후, 버스터 인서트(Wurster insert)를 사용하여 이 용액을 기질, 예를 들어 누 파리엘(nu pariel) 18/20 비드 위로 스프레이하여 제조할 수 있다. 선택적으로 추가적인 성분은 기질에 결합시 활성 성분을 보조 및/또는 상기 용액의 착색; 등을 위해 비드를 코팅하기 전에 또한 첨가된다. 수득된 기질-활성 물질은 선택적으로 배리어 물질과 오버코팅되어 치료 활성제를 물질, 예를 들어 방출-지연 또는 봉쇄 물질의 다음 코트로부터 분리할 수 있다. 바람직하게는, 배리어 물질은 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하는 물질이다. 하지만, 당업계에 공지된 임의의 필름-형성제를 사용할 수 있다. 바람직하게는, 배리어 물질은 최종 생성물의 용해 속도에 영향을 미치지 않는다.

[0050]

활성 성분을 포함하는 펠릿은, 예를 들어 용융 펠릿화(melt pelletization) 기술에 의해 제조될 수 있다. 이러한 기술의 전형은 미분 형태의 활성 성분을 결합체(또한 입자 형태도) 및 기타 선택적인 불활성 성분과 조합한

후, 예를 들어 고전단 믹서 내에서 상기 혼합물을 기계 가공으로 펠릿화하여 펠릿(예를 들어, 펠릿, 과립, 구체, 비드 등, 본원에서는 "펠릿"으로 통칭함)을 형성한다. 이어서 필요한 크기의 펠릿을 얻기 위하여 펠릿을 체분리할 수 있다. 결합제 물질은 바람직하게는 입자 형태이고 약 40℃를 초과하는 녹는점을 갖는다. 적합한 결합제 물질에는, 예를 들어 경화 피마자유, 경화 식물성유, 기타 경화 지방, 지방 알코올, 지방산 에스테르 및 지방산 글리세라이드 등이 포함된다.

[0051] 또한, 압출기 개구(aperture)나 출구의 직경을 조절하여 압출된 가닥의 두께를 다양하게 할 수 있다. 또한, 상기 압출기의 출구는 둥글 필요가 없고, 편장(偏長)형, 직사각형 등일 수 있다. 배출되는 가닥을 열선 커터, 재단기 등을 사용하여 입자로 축소시킬 수 있다.

[0052] 용융-압출 다입자 시스템은 압출기 출구 오리피스에 따라, 예를 들어 과립, 타원체, 펠릿 등의 형태일 수 있다. 용어 "용융-압출 다입자(들)" 및 "용융-압출 다입자 시스템(들)" 및 "용융-압출 입자"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 바람직하게는 유사한 크기 및/또는 형상의 범위 내에서 복수의 서브유닛을 포함한다. 용융-압출 다입자는 바람직하게는 약 0.1 내지 약 12mm 길이의 범위 내에 있으며, 직경이 약 0.1 내지 약 5mm이다. 추가적으로, 용융-압출 다입자는 상기 크기 범위 내 임의의 기하학적 형상일 수 있다. 대안적으로, 압출물은 구형화 단계의 필요없이 원하는 길이로 간단히 절단되고 치료 활성제의 유닛 투여량으로 나뉠 수 있다.

[0053] 또한, 상기 기질은 과립 기술을 통해 제조될 수 있다. 일반적으로 용융-과립 기술은 통상적인 고체 소수성 물질, 예를 들어 왁스를 용융하는 단계 및 그 안에 활성 성분을 도입하는 단계를 포함한다. 서방성 투여형을 수득하기 위해 추가적인 소수성 물질을 도입하는 것이 필요할 수 있다.

[0054] 임의의 적합한 스프레이 장비를 사용하여 기질 위에 스프레이함으로써 코팅 조성물을 기질 위로 도포할 수 있다. 예를 들어, 불용성 중합체 코팅이 스프레이되면서, 하부로부터의 공기 흐름이 상기 코팅된 물질을 유동화하여 건조시키는 버스터 유동층(Wurster fluidized-bed) 시스템이 사용될 수 있다. 코팅의 두께는 특정 코팅 조성물의 특성에 따라 달라지고 통상적인 실험을 사용하여 결정될 수 있다.

[0055] 서브유닛을 제조하는 임의의 방법이 이용될 수 있다. 일례로서, 펠릿 등의 형태의 서브유닛은 오피오이드 작용제를 포함하는 물질과 오피오이드 길항제 및/또는 봉쇄 형태의 길항제를 포함하는 물질을 공압출하여 제조될 수 있다. 선택적으로, 오피오이드 작용제 조성물은 상기 길항제 및/또는 봉쇄 형태의 길항제를 포함하는 물질을 피복, 예를 들어, 오버코팅할 수 있다. 비드는, 예를 들어 오피오이드 길항제 및/또는 봉쇄 형태의 길항제를 포함하는 기질을 오피오이드 작용제를 포함하는 용액으로 코팅하여 제조할 수 있다.

[0056] 본 발명의 봉쇄 서브유닛은, 봉쇄 서브유닛과 방출 가능 형태의 치료제를 포함하는 조성물에 사용하기에 특히 적합하다. 이에 관하여, 본 발명은 또한 본 발명의 임의의 봉쇄 서브유닛과 방출 가능한 형태의 치료제를 포함하는 조성물을 제공한다. "방출 가능 형태"의 의미에는 속방성, 중간 방출(intermediate release) 및 서방성 형태가 포함된다. 치료제는 치료제의 속방성을 제공하도록 제형화할 수 있다. 바람직한 구현예에서 조성물은 치료제의 서방성을 제공한다.

[0057] 봉쇄 서브유닛 위에 도포되는 치료제는 임의의 약물일 수 있다. 본 발명의 조성물의 치료제는 이상 또는 질환의 치료에 사용되는 임의의 약제, 약제학적으로 허용 가능한 이의 염 또는 상기 둘 중 하나의 유사체일 수 있다. 치료제는, 예를 들어 진통제(예를 들어, 오피오이드 작용제, 아스피린, 아세트아미노펜, 비스테로이드성 항염증약("NSAIDS"), N-메틸-D-아스파르테이트("NMDA") 수용체 길항제, 사이클로옥시게나제-II 억제제("COX-II 억제제") 및 글리신 수용체 길항제), 항박테리아제, 항바이러스제, 항미생물제, 항감염제, 화학요법제, 면역억제제, 진해제, 거담제, 충혈제거제 및 항히스타민제 등일 수 있다. 바람직하게는, 상기 치료제는 반복 사용시 중독성(신체적으로 및/또는 심리적으로)이 있고 일반적으로 치료제의 남용으로 이어진다. 이에 관하여, 치료제는 본원에서 기재한 바와 같은 임의의 오피오이드 작용제일 수 있다.

[0058] 상기 치료제는 오피오이드 작용제일 수 있다. "오피오이드"라는 의미에는 진정성, 마약성 또는 아편 또는 이의 천연 또는 합성 유도체를 함유하는 것들과 유사한 효과(들)를 갖는 천연 또는 합성, 약물, 호르몬, 또는 기타 화학적 또는 생물학적 물질이 포함된다. 본원에서 때때로 용어 "오피오이드" 및 "오피오이드 진통제"와 상호 교환적으로 사용되는 "오피오이드 작용제"는 하나 이상의 오피오이드 작용제를 단독 또는 조합으로 포함하는 것을 의미하며, 또한 오피오이드의 염기, 혼합 또는 조합된 작용제-길항제, 부분 작용제, 약제학적으로 허용 가능한 이의 염, 이의 입체 이성질체, 이의 에테르, 이의 에스테르 및 이의 조합이 포함된다.

[0059] 오피오이드 작용제에는, 예를 들어 알펜타닐(alfentanil), 알릴프로딘(allylprodine), 알파프로딘(alphaprodine), 아닐레리딘(anileridine), 벤질모르핀(benzylmorphine), 벤지트라미드(bezitramide), 부프레

노르핀(buprenorphine), 부토르파놀(butorphanol), 클로니타젠(clonitazene), 코데인(codeine), 사이클라조신(cyclazocine), 데소모르핀(desomorphine), 텍스트로모라미드(dextromoramide), 데조신(dezocine), 디암프로미드(diampromide), 디하이드로코데인(dihydrocodeine), 디하이드로에토르핀(dihydroetorphine), 디하이드로모르핀(dihydromorphine), 디멘옥사돌(dimenoxadol), 디메헵타놀(dimepheptanol), 디메틸티암부텐(dimethylthiambutene), 디옥사페틸 부티레이트(dioxaphetyl butyrate), 디피파논(dipipanone), 엡타조신(eptazocine), 에토헵타진(ethoheptazine), 에틸메틸티암부텐(ethylmethylthiambutene), 에틸모르핀(ethylmorphine), 에토니타젠(etonitazene), 에토르핀(etorphine), 펜타닐(fentanyl), 헤로인(heroin), 하이드로코돈(hydrocodone), 하이드로모르폰(hydromorphone), 하이드록시페티딘(hydroxypethidine), 이소메타돈(isomethadone), 케토베미돈(ketobemidone), 레발로르판(levallorphan), 레보르파놀(levorphanol), 레보페나실모르판(levophenacylmorphan), 로펜타닐(lofentanil), 메페리딘(meperidine), 맵타지놀(meptazinol), 메타조신(metazocine), 메타돈(methadone), 메토폰(metopon), 모르핀(morphine), 마이로핀(myrophine), 날부핀(nalbuphine), 나르세인(narceine), 니코모르핀(nicomorphine), 노르레보르파놀(norlevorphanol), 노르메타돈(normethadone), 날로르핀(nalorphine), 노르모르핀(normorphine), 노르피파논(norpipanone), 오피움(opium), 옥시코돈(oxycodone), 옥시모르폰(oxymorphone), 파파베레툼(papaveretum), 펜타조신(pentazocine), 페나독손(phenadoxone), 페나조신(phenazocine), 페노모르판(phenomorphan), 페노페리딘(phenoperidine), 피미노딘(piminodine), 피리트라미드(piritramide), 프로헵타진(propheptazine), 프로메돌(promedol), 프로페리딘(properidine), 프로피람(propiram), 프로폭시펜(propoxyphene), 수펜타닐(sufentanil), 트라마돌(tramadol), 틸리딘(tilidine), 이의 유도체 또는 복합체, 약제학적으로 허용 가능한 이의 염 및 이의 조합이 포함된다. 오피오이드 작용제는 바람직하게 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 옥시코돈, 디하이드로코데인, 코데인, 디하이드로모르핀, 모르핀, 부프레노르핀, 이의 유도체 또는 복합체, 약제학적으로 허용 가능한 이의 염 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 오피오이드 작용제는 가장 바람직하게 모르핀, 하이드로모르폰, 옥시코돈 또는 하이드로코돈이다. 바람직한 구현예에서 오피오이드 작용제는 옥시코돈 또는 하이드로코돈을 포함하며, 약 15 내지 약 45mg의 양으로 투여형 내에 존재하고, 오피오이드 작용제는 날트렉손을 포함하며, 약 0.5 내지 약 5mg의 양으로 투여형 내에 존재한다.

[0060] 15mg 투여량의 하이드로코돈과 비교하여 이들 오피오이드의 동등 진통 투여량이 하기 표 1에 기재된다.

# 표 1

[0061] 오피오이드의 동등 진통 투여량

오피오이드	계산된 투여량(mg)
옥시코돈	13.5
코데인	90.0
하이드로코돈	15.0
하이드로모르폰	3.375
레보르파놀	1.8
메페리딘	135.0
메타돈	9.0
모르핀	27.0

[0062]

[0063] 하이드로코돈은 다발 신경계 및 위장관 작용을 갖는 반합성 마약성 진통제 및 진해제이다. 화학적으로, 하이드로코돈은 4,5-에폭시-3-메톡시-17-메틸모르피난-6-온이고 디하이드로코데이논으로도 알려져 있다. 다른 오피오이드와 마찬가지로, 하이드로코돈은 습관성이 될 수 있으며, 모르핀 유형의 약물 의존을 일으킬 수 있다. 다른 아편 유도체와 마찬가지로, 하이드로코돈의 초과 투여량은 호흡을 저하시킬 것이다.

[0064] 경구 하이드로코돈은 유럽(예를 들어, 벨기에, 독일, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 노르웨이 및 스위스)에서 진해제로도 사용될 수 있다. 또한, 비경구 제형은 독일에서 진해제로 사용될 수 있다. 진통제로서의 용도로는 중등도 내지 중간 정도 중증의 통증을 완화시키기 위하여 중타르트산 하이드로코돈은 비-마취성 약물(예를 들어, 이부프로펜, 아세트아미노펜, 아스피린 등)과의 고정 조합으로만 미국에서 일반적으로 사용될 수 있다.

[0065] 하이드로코돈의 일반적인 투여형은 아세트아미노펜과의 조합이고, 예를 들어 미국에서 Lortab<sup>®</sup> (UCB 파르마사 (UCB Pharma, Inc.), 벨기에 브루셀)로 2.5/500mg, 5/500mg, 7.5/500mg 및 10/500mg의 하이드로코돈/아세트아



미노펜 정제로 구매 가능하다. 또한, 정제는 중타르타르산 하이드로코돈 7.5mg과 아세트아미노펜 650mg 및 중타르타르산 하이드로코돈 7.5mg과 아세트아미노펜 750mg의 비로 이용될 수 있다. 아스피린과 조합으로 하이드로코돈은 고통 경감이 필요한 경우 성인에게 일반적으로 4~6시간마다 1~2개 정제의 경구 투여형으로 투여된다. 정제 형태는 중타르타르산 하이드로코돈 5mg과 아스피린 224mg과 카페인 32mg; 또는 중타르타르산 하이드로코돈 5mg과 아스피린 500mg이다. 다른 제형은 중타르타르산 하이드로코돈과 이부프로펜을 포함한다. 비코프로펜(Vicoprofen)<sup>®</sup>(크놀 래버러토리즈(Knoll Laboratories), 미국 뉴저지주 마운트 올리브)은 미국에서 구매 가능하며, 중타르타르산 하이드로코돈 7.5mg과 이부프로펜 200mg을 함유하는 정제이다. 본 발명은 오피오이드 길항제 및/또는 봉쇄 형태의 길항제를 오피오이드 작용제를 포함하는 서브유닛의 일부로서 함유하는 모든 제형을 포함하는 것으로 고려된다.

[0066] 화학적으로 4,5-에폭시-14-하이드록시-3-메톡시-17-메틸모르피난-6-온으로 알려진 옥시코돈은 주요 치료 작용이 진통인 오피오이드 작용제이다. 옥시코돈의 다른 치료 효과에는 불안완화(anxiolysis), 행복감 및 이완감이 포함된다. 이 진통 작용의 정확한 메커니즘은 알려져 있지 않지만, 오피오이드 유사 활성을 갖는 내인성 화합물에 대한 특정 CNS 오피오이드 수용체가 너와 척수를 통하여 확인되어 있고 약물의 진통 효과에 주요한 역할을 한다. 옥시코돈은 미국에서, 예를 들어 옥시코틴(Oxycotin)<sup>®</sup>(퍼듀 파르마 엘피(Purdue Pharma L.P.), 미국 코네티컷 스탬포드)으로 10mg, 20mg, 40mg 또는 80mg의 옥시코돈 하이드로클로라이드를 함유하는 경구 투여용 제어 방출 정제로서 구매 가능하고 옥시아이알(OxyIR)<sup>TM</sup>(퍼듀 파르마 엘피)로 5mg 옥시코돈 하이드로클로라이드를 함유하는 속방성 캡슐제로서 구매 가능하다. 본 발명은 오피오이드 길항제 및/또는 봉쇄 형태의 길항제를 오피오이드 작용제를 포함하는 서브유닛의 일부로서 함유하는 모든 제형을 포함하는 것으로 고려된다.

[0067] 경구 하이드로모르폰은 미국에서, 예를 들어 딜라우디드(Dilaudid)<sup>®</sup>(아보트 래버러토리즈(Abbott Laboratories), 미국 일리노이주 시카고)로 구매 가능하다. 경구 모르핀은 미국에서, 예를 들어 카디안(Kadian)<sup>®</sup>(파울딩 래버러토리즈(Faulding Laboratories), 미국 뉴저지주 피스카타웨이)으로 구매 가능하다.

[0068] 대표적인 NSAIDS에는 이부프로펜, 디클로페낙, 나프록센, 베크사프로펜, 플루르비프로펜, 페노프로펜, 플루부펜, 케토프로펜, 인도프로펜, 피로프로펜, 카르프로펜, 옥사프로진, 프라모프로펜, 뮬로프로펜, 트리옥사프로펜, 수프로펜, 아미노프로펜, 티아프로펜산, 플루프로펜, 부클록산, 인도메타신, 셀린다, 톨메틴, 조메피락, 티오피낙, 지도메타신, 아세메타신, 펜티아작, 클리다낙, 옥스피낙, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 니플롬산, 톨페남산, 디플루리살, 플루페니살, 피록시캅, 수독시캅 또는 이속시캅 등이 포함된다. 이들 약물의 유용한 투여량은 공지되어 있다.

[0069] 대표적인 NMDA 수용체 약물에는 모르피난, 예를 들어 텍스토르메토르판 또는 텍스토르판, 케타민, d-메타돈 및 약제학적으로 허용 가능한 이의 염이 포함되며, NMDA-수용체 활성의 주요 세포내 영향을 차단하는 약물, 예를 들어 (6-아미노텍실)-5-클로로-1-나프탈렌설폰아미드와 같은 강글리오사이드를 포함한다. 이들 약물은 중독성 약물, 예를 들어 모르핀, 코데인 등과 같은 마약성 진통제에서의 내성 발달 및/또는 의존을 억제하는 것으로, 미국 특허 No. 5,321,012. 및 5,556,838(둘다 메이어 등(Mayer et al.))에 기재되어 있으며, 이들 둘다 본원에 참조로 포함되며, 만성 통증을 치료하는 것으로 미국 특허 No. 5,502,058(Mayer et al.)에 기재되어 있으며, 본원에 참조로 포함된다. NMDA 작용제는 상기 메이어 등에 의한 특허에 기재된 바와 같이, 단독으로 또는 국소 마취제, 예를 들어 리도카인과 조합으로 포함될 수 있다.

[0070] COX-2 억제제는 당업계에서 보고되어 있으며, 많은 화학적 화합물이 사이클로옥시게나아제-2의 억제를 일으키는 것으로 알려져 있다. COX-2 억제제는, 예를 들어 미국 특허 No. 5,616,601; 5,604,260; 5,593,994; 5,550,142; 5,536,752; 5,521,213; 5,475,995; 5,639,780; 5,604,253; 5,552,422; 5,510,368; 5,436,265; 5,409,944 및 5,130,311에 기재되어 있으며, 이들 모두는 본원에 참조로 포함된다. 특정 바람직한 COX-2 억제제에는 셀레콕시브(SC-58635), DUP-697, 플로셀라이드(CGP-28238), 멜록시캅, 6-메톡시-2-나프틸아세트산(6-NMA), MK-966(비옥스(Vioxx)로도 알려짐), 나부메론(6-MNA에 대한 전구 약물), 니메실라이드, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614 또는 이의 조합이 포함된다. COX-2 억제제의 투여량 수준이 대략적으로, 체중 1kg당 일일 약 0.005mg 내지 약 140mg일 때, 오피오이드 진통제와 조합으로서 치료학적으로 유효하다. 대안적으로, 환자당 일일 약 0.25mg 내지 약 7g의 COX-2 억제제가 오피오이드 진통제와 조합으로 투여될 수 있다.

[0071] 글리신 수용체 길항제의 사용에 의한 만성 통증의 치료 및 이러한 약물에 대한 확인이 미국 특허 No. 5,514,680(Weber et al.)에 기재되어 있으며, 본원에 참조로 포함한다.

- [0072] 오피오이드 작용제에 하이드로코돈이 포함되는 구현예에서 서방성 경구 투여형은 투여 유닛당 약 8mg 내지 약 50mg 하이드로코돈의 진통 투여량을 포함할 수 있다. 하이드로코돈이 치료적으로 활성 오피오이드인 서방성 경구 투여형에서는 하이드로코돈 하이드로클로라이드가 약 2mg 내지 약 64mg의 양으로 포함된다. 다른 구현예에서 오피오이드 작용제는 모르핀을 포함하며, 본 발명의 서방성 경구 투여형은 약 2.5mg 내지 약 800mg 중량으로 모르핀을 포함한다. 또 다른 구현예에서 오피오이드 작용제는 옥시코돈을 포함하며, 서방성 경구 투여형은 약 2.5mg 내지 약 800mg 옥시코돈을 포함한다. 특정 바람직한 구현예에서 서방성 경구 투여형은 약 20mg 내지 약 30mg 옥시코돈을 포함한다. 제어 방출 옥시코돈 제형은 당업계에 공지되어 있다. 하기 문서는 본원에서 기재된 본 발명에 사용하기에 적합한 다양한 제어 방출 옥시코돈 제형 및 이들의 제조 방법을 기술한다: 미국 특허 No. 5,266,331; 5,549,912; 5,508,042; 및 5,656,295이며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 오피오이드 작용제는 트라마돌을 포함할 수 있으며, 서방성 경구 투여형은 투여 유닛당 약 25mg 내지 800mg의 트라마돌을 포함할 수 있다.
- [0073] 서방성 형태의 치료제는 바람직하게는 방출-지연(release-retarding) 또는 봉쇄 물질과 조합된 치료제 입자이다. 방출-지연 또는 봉쇄 물질은 바람직하게는 수성 매질에서 지속적인 속도로 치료제를 방출시키는 물질이다. 방출-지연 또는 봉쇄 물질은 다른 기재된 특성들과 함께 원하는 실험실내 방출 속도를 달성하기 위하여 임의로 선택될 수 있다.
- [0074] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 경구 투여형은 1일 1회 투여되면서 치료 작용의 증가된 지속 시간을 제공하도록 제형화될 수 있다. 일반적으로 방출-지연 또는 봉쇄 물질은 치료 작용의 증가된 지속 시간을 제공하는 데 사용된다. 바람직하게는, 1일 1회 투여는 미국 특허 출원 No. (미상) to Boehm, "Sustained-Release Opioid Formulations and Method of Use", filed on Sep. 22, 2003에 기재된 투여형 및 방법에 의해 제공되며, 이 문헌은 본원에 참조로 포함된다.
- [0075] 바람직한 방출-지연 또는 봉쇄 물질에는 아크릴 중합체, 알킬셀룰로오스, 셀락, 제인, 경화 식물성유, 경화 피마자유 및 이의 조합이 포함된다. 특정 바람직한 구현예에서 방출-지연 또는 봉쇄 물질은 약제학적으로 허용 가능한 아크릴 중합체이며, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시나오에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산 무수물), 메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 및 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체가 포함된다. 특정 바람직한 구현예에서 아크릴 중합체는 하나 이상의 암모니오 메타크릴레이트 공중합체를 포함한다. 암모니오 메타크릴레이트 공중합체는 당업계에 공지되어 있으며, 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르와 낮은 함량의 4차 암모늄기의 완전히 중합화된 공중합체로서, NF21, the 21<sup>st</sup> edition of the National Formulary, published by the United States Pharmacopeial Convention Inc. (Rockville, Md.)에 기재되어 있다. 다른 바람직한 구현예에서, 방출-지연 또는 봉쇄 물질이 알킬 셀룰로오스계 물질, 예를 들어 에틸 셀룰로오스이다. 당업자는 다른 알킬 셀룰로오스 중합체를 포함하여 다른 셀룰로오스 중합체가 에틸 셀룰로오스의 일부 또는 전부를 대체할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0076] 또한, 방출-지연 또는 봉쇄 물질의 방출 특성에 영향을 미치는 방출 조절제(release-modifying agent)가 사용될 수 있다. 바람직한 구현예에서 방출 조절제는 포어 형성제(pore-former)로서 작용한다. 상기 포어 형성제는 유기 또는 무기 물질일 수 있으며, 사용 환경 속에서 코팅으로부터 용해, 추출 또는 침출될 수 있는 물질을 포함한다. 포어 형성제는 하나 이상의 친수성 중합체, 예를 들어 하이드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함할 수 있다. 특정 바람직한 구현예에서 방출 조절제는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 락토오스, 금속 스테아레이트 및 이의 조합으로부터 선택된다.
- [0077] 또한, 방출-지연 또는 봉쇄 물질에는 침식 촉진제(erosion-promoting agent), 예를 들어 전분 및 겐; 사용 환경 속에서 미세다공성 박층(lamina)을 만드는 데 유용한 방출 조절제, 예를 들어 탄산염 기가 중합체 내에 재발생된 탄산의 선형 폴리에스테르로 구성된 폴리카르보네이트; 및/또는 반투과성 중합체가 포함된다.
- [0078] 또한, 방출-지연 또는 봉쇄 물질에는 하나 이상의 통로 또는 오리피스 등을 포함하는 출구 수단이 포함된다. 상기 통로는 미국 특허 No. 3,845,770; 3,916,889; 4,063,064; 및 4,088,864에 기재된 것들과 같은 방법으로 형성될 수 있으며, 이들 문헌은 본원에 참조로 포함된다. 상기 통로는 임의의 형상일 수 있으며, 예를 들어 원형, 삼각형, 사각형, 타원형, 불규칙형 등이다.

- [0079] 특정한 구현예에서, 서방성 형태(sustained-release form)에서의 치료제는 활성 성분을 포함하는 다수의 물질을 포함할 수 있으며, 상기 물질은 방출-지연 또는 봉쇄 물질을 포함하는 서방성 코팅으로 코팅된다.
- [0080] 본 발명의 서방성 제조는 치료제의 바람직한 서방성을 얻기 위하여 비드, 이온교환수지 비드, 타원체, 마이크로 스피어, 씨드(seed), 펠렛, 과립과 같은 임의의 복합미립자 시스템 및 기타 복합미립자 시스템과 함께 만들어질 수 있다. 상기 복합미립자 시스템은 캡슐 또는 다른 적절한 유닛 투여 형태(unit dosage form)로 제공될 수 있다.
- [0081] 특정한 바람직한 구현예에서, 1종 이상의 복합미립자 시스템이 사용될 수 있고, 각각은 방출의 pH 의존, 다양한 매질(예를 들어, 산, 염기, 인공장액)에서 방출 시간, 생체내에서 방출, 크기 및 조성물과 같이 다른 특성을 나타낸다.
- [0082] 비록 코트(coat)가 다른 것들 중에서 사용되는 특정한 치료제의 물리적인 특성 및 바람직한 방출 속도에 의존하여 더 크거나 또는 더 작을 수 있을지라도, 지속되는 기간 동안 치료 효과를 제공하는데 충분한 방식으로 치료제의 서방성을 얻기 위하여, 치료제는 약 2 내지 약 30%의 중량 증가 수준을 얻기에 충분한 방출-지연 또는 봉쇄 물질의 양으로 코팅될 수 있다. 게다가, 다양한 다른 약제학적 부형제뿐만 아니라, 1종 이상의 방출-지연 또는 봉쇄 물질이 코트에 사용될 수 있다.
- [0083] 방출-지연 또는 봉쇄 물질에 전형적으로 사용되는 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 염화메틸렌 및 이의 조합과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매를 포함한다.
- [0084] 본 발명의 특정한 구현예에서, 방출-지연 또는 봉쇄 물질은 소수성 중합체의 수계 분산을 포함하는 코팅의 형태에 있다. 소수성 중합체의 수계 분산에서 효과적인 양의 가소제 함유는 필름의 물리적인 특성을 더 개선시킨다. 예를 들어, 에틸셀룰로오스는 비교적 높은 유리전이온도를 가지고 전형적인 코팅 조건 하에서 잘 휘어지는 필름을 형성하지 않기 때문에, 코팅 물질로서 에틸셀룰로오스를 사용하기 전에 에틸셀룰로오스를 가소화할 필요가 있다. 일반적으로, 코팅 용액에 포함된 가소제의 양은 필름-형성제(film-former)의 농도, 예를 들어 가장 빈번하게 필름-형성제의 중량에 대하여 약 1 내지 약 50%의 농도에 기초한다. 그러나 가소제의 농도는 통상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0085] 에틸셀룰로오스 및 다른 셀룰로오스에 대한 가소제의 예는, 비록 다른 가소제(예를 들어, 아세틸화 모노글리세리드, 프탈레이트 에스테르, 피마자유 등)가 사용될 수 있음에도, 디부틸 세바케이트, 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트 및 트리아세틴을 포함한다. DBS와 같은 수상내로 여과되지 않는 가소제가 바람직하다.
- [0086] 아크릴 중합체에 대한 가소제의 예는 비록 다른 가소제(아세틸화 모노글리세리드, 프탈레이트 에스테르, 피마자유 등)가 사용될 수 있음에도, 트리에틸 시트레이트 NF21, 트리부틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트(DBP), 아세틸트리-N-부틸 시트레이트(ATBC)와 같은 시트르산 에스테르를 포함하며, 1,2-프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디에틸 프탈레이트, 피마자유 및 트리아세틴을 포함하는 것도 가능하다.
- [0087] 본 발명의 제형에서 약물 방출(drug release)의 서방성 프로파일(생체내 또는 시험관내에서)은, 예를 들어 1종 이상의 방출-지연 또는 봉쇄 물질을 사용, 방출-지연 또는 봉쇄 물질의 두께를 변화, 사용된 특정한 방출-지연 또는 봉쇄 물질을 변경, 방출-지연 또는 봉쇄 물질의 상대적인 양을 변경, 가소제를 추가하는 방식을 변경(예를 들어, 서방성 코팅이 소수성 중합체의 수계 분산으로부터 유도될 때)함으로써, 지연 물질(retardant material)에 비례하여 가소제의 양을 변화시킴으로써, 추가적인 성분 또는 부형제의 함유에 의함으로써, 제조방법을 변경함으로써 등에 의해 변경될 수 있다.
- [0088] 특정한 다른 구현예에서, 경구 투여 형태는 복합미립자 서방성 매트릭스를 이용할 수 있다. 특정한 구현예에서, 서방성 매트릭스는 검류, 셀룰로오스에테르, 아크릴수지 및 단백질-유도 물질(protein-derived materials)과 같은 친수성 및/또는 소수성 중합체를 포함한다. 이들 중합체의 셀룰로오스 에테르, 특히 히드록시알킬셀룰로오스 및 카르복시알킬셀룰로오스가 바람직하다. 경구 투여 형태는 1종 이상의 친수성 또는 소수성 중합체를 (중량으로) 약 1% 내지 약 80%로 함유할 수 있다.
- [0089] 소수성 물질은 바람직하게 알킬셀룰로오스, 아크릴산 및 메타크릴산 중합체 및 공중합체, 셀락, 제인, 경화 피마자유, 경화 식물성유 또는 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게, 소수성 물질은 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크

릴산 알킬아민 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산)(무수물), 폴리메타크릴레이트, 폴리아크릴아미드, 폴리(메타크릴산 무수물) 및 글리시딜메타크릴레이트 공중합체를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 아크릴 중합체이다. 다른 구현예에서, 소수성 물질은 또한 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및 이의 혼합물과 같은 하이드록시알킬셀룰로오스를 포함한다.

[0090] 바람직한 소수성 물질은 다소 현저한 소수성 경향을 가진 수불용성(water-insoluble)이다. 바람직하게, 소수성 물질은 약 30℃ 내지 약 200℃, 보다 바람직하게는 약 45℃ 내지 약 90℃의 녹는점을 가진다. 소수성 물질은 중성 또는 합성 왁스, 지방알코올(예를 들어 라우릴, 미리스틸, 스테아릴, 세틸 또는 바람직하게 세토스테아릴 알코올), 지방산에스테르를 포함한 지방산, 지방산글리세리드(모노-, 디- 및 트리-글리세리드), 경화지방, 탄화수소, 노말왁스(normal wax), 스테아린산, 스테아릴알코올 및 탄화수소 골격을 가지는 소수성 및 친수성 물질을 포함할 수 있다. 적절한 왁스는 밀납(beeswax), 글리코왁스(glycowax), 피마자 왁스(castor wax), 카나우바 왁스(carnauba wax) 및 왁스 유사 물질, 예를 들어 실온에서 보통 고체이고 약 30℃ 내지 약 100℃의 녹는점을 가지는 물질을 포함한다.

[0091] 바람직하게, 2종 이상의 소수성 물질의 조합은 매트릭스 제형에 포함된다. 만약 추가적인 소수성 물질이 포함되면, 바람직하게 천연 또는 합성 왁스, 지방산, 지방알코올 또는 이의 혼합물이다. 예들은 밀납, 카나우바 왁스, 스테아린산 및 스테아릴알코올을 포함한다.

[0092] 다른 구현예에서, 서방성 매트릭스는 소화하기 쉽고 장쇄(예를 들어  $C_8$ - $C_{50}$ , 바람직하게  $C_{12}$ - $C_{40}$ )이며 치환되거나 치환되지 않은 탄화수소, 예를 들어 지방산, 지방알코올, 지방산의 글리세릴에스테르, 미네랄 및 식물성유지 및 왁스를 포함한다. 약 25℃ 내지 약 90℃의 녹는점을 가지는 탄화수소가 바람직하다. 이들 장쇄 탄화수소 물질 중에서, 지방(지방성)알코올이 바람직하다. 경구 투여 형태는 1종 이상의 소화하기 쉬운 장쇄 탄화수소를 (중량으로) 약 60%까지 함유할 수 있다. 또한, 서방성 매트릭스는 1종 이상의 폴리알킬렌 글리콜을 (중량으로) 60%까지 함유할 수 있다.

[0093] 바람직한 구현예에서, 매트릭스는 1종 이상의 수용성 하이드록시알킬 셀룰로오스, 1종 이상의  $C_{12}$ - $C_{36}$ , 바람직하게  $C_{14}$ - $C_{22}$  지방성 알코올 및, 선택적으로 1종 이상의 폴리알킬렌글리콜을 포함한다. 1종 이상의 하이드록시알킬 셀룰로오스는 바람직하게 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 바람직하게 하이드록시에틸 셀룰로오스와 같은 하이드록시 ( $C_1$ - $C_6$ ) 알킬 셀룰로오스이다. 경구 투여 형태에서 1종 이상의 하이드록시알킬 셀룰로오스의 양은 필요한 오피오이드 방출의 정확한 속도에 의해, 다른 것들 사이에서 결정될 것이다. 본 경구 투여 형태에서 1종 이상의 지방성 알코올의 양은 필요한 오피오이드 방출의 정확한 속도에 의해 결정될 것이다. 그러나, 이는 1종 이상의 폴리알킬렌글리콜이 경구 투여 형태에 없는지에 또한 의존할 것이다.

[0094] 특정한 구현예에서, 활성 성분과 함께 구형화제(spheronizing agent)가 타원체를 형성하기 위하여 구형화될 수 있다. 미정질 셀룰로오스 및 미세한 합수 락토오스가 이러한 제제의 예이다. 추가적으로 (또는 대신에), 타원체는 수불용성 중합체, 바람직하게는 아크릴 중합체, 예를 들어 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체와 같은 아크릴 공중합체 또는 에틸 셀룰로오스를 함유할 수 있다. 이러한 구현예에서, 서방성 코팅은 일반적으로 (a) 단독 또는 지방알코올과의 혼합물 내의 왁스 또는 (b) 셀락 또는 제인과 같은 불수용성 물질을 포함할 것이다.

[0095] 서방성 유닛(sustained-release unit)은 임의의 적절한 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 방출-지연 또는 봉쇄 물질의 가소화된 수계 분산은 오피오이드 작용제(opioid agonist)을 포함하는 서브유닛 위로 적용될 수 있다. 코팅된 기질이 예를 들어, 위액과 같은 수용액에 노출될 때, 오피오이드 작용제의 예정된 서방성을 얻기 위한 방출-지연 또는 봉쇄 물질의 충분한 양의 수계 분산이 오피오이드 작용제의 물리적인 특성, 가소제 등의 도입 방식을 고려하여 바람직하게 도포된다. 선택적으로, 오파드리(Opadry) (Colorcon, West Point, Va.)와 같은 필름-형성제의 오버코트(overcoat)가 지연-방출 또는 봉쇄 물질로 코팅한 후에 더 도포될 수 있다.

[0096] 서브유닛은 치료제의 안정화된 방출 속도를 얻기 위하여 경화될 수 있다. 아크릴 코팅을 사용하는 구현예에서, 안정화된 생성물은 바람직하게 서브유닛을 필요한 시간 동안 가소화된 아크릴 중합체의 유리 전이 온도 이상의 온도에서 오븐 경화시킴으로써 얻어질 수 있다. 특정 제형에 대하여 최적 온도 및 시간은 일상적인 실험에 의하여 결정될 수 있다.

[0097] 일단 제조되면, 서브유닛은 1종 이상의 추가적인 서브유닛, 및 선택적으로 경구 투여 형태를 제공하는 다른 부형제 또는 약물과 결합될 수 있다. 상기 성분에 더하여, 서방성 매트릭스는 또한 다른 물질, 예를 들어 제약 업계에서 통상적인 희석제, 윤활제, 결합제, 과립화 보조제, 착색제, 향료 및 유동화제와 같은 다른 물질을 적절



량 함유할 수 있다.

[0098] 선택적으로 및 바람직하게, 본원에 기재된 임의의 봉쇄 서브유닛의 기계적 취성(mechanical fragility)은 방출 형태에서 치료제의 기계적 취성과 동일하다. 이에 관하여, 치료제를 얻기 위한 방식에서 본 발명의 조성물을 변경하는 것은 봉쇄 서브유닛의 파괴를 초래함으로써, 길항제가 방출되고 치료제와 혼합된다. 따라서, 길항제는 치료제와 분리될 수 없고, 치료제는 길항제없이 투여될 수 없다. 봉쇄 서브유닛 및 치료제의 기계적 취성을 분석하는 방법은 당업계에 공지되어 있다.

[0099] 본 발명의 조성물은 임의의 적절한 투여 형태 또는 제형에 있을 수 있다(예를 들어, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Pa., Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982) 참조). 본원에서 검토된 길항제 또는 작용제의 약제학적으로 허용가능한 염은 나트륨염, 칼륨염, 세슘염 등과 같은 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등과 같은 알칼리 토금속; 트리에틸아민염, 피리딘염, 피코린염, 에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 디사이클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염 등과 같은 유기아민염; 염화수소산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염 등과 같은 무기산염; 포름산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 말레인산염, 타르타르산염 등과 같은 유기산염; 메탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염 등과 같은 설폰산염; 알긴산염, 아스파라긴산염, 글루타민산염 등과 같은 아미노산염을 포함한다. 경구 투여에 적절한 제형은 (a) 물, 염수(saline), 또는 오렌지주스와 같은 희석제에 용해된 유효량의 액체제와 같은 액상 용액; (b) 각각 고체 또는 과립으로서 유효 성분의 예정된 양을 함유하는 캡슐, 사체(sachets), 정제, 마름모꼴정제(lozenges) 및 트로키(troches); (c) 분말; (d) 적절한 액체에서의 현탁액(suspensions); 및 (e) 적절한 에멀션으로 이루어질 수 있다. 액체 제형은 약제학적으로 허용가능한 계면활성제의 추가와 함께 또는 추가없이, 물 및 알코올, 예를 들어 에탄올, 벤질알코올 및 폴리에틸렌알코올과 같은 희석제를 포함할 수 있다. 캡슐 형태는, 예를 들어 계면활성제, 윤활제 및 락토오스, 수크로오스, 인산칼슘 및 옥수수녹말과 같은 불활성 필러(inert fillers)를 함유하는 보통의 하드- 또는 소프트-셸 젤라틴 종류일 수 있다. 정제 형태는 락토오스, 수크로오스, 만니톨, 옥수수녹말, 감자녹말, 알긴산, 미정질 셀룰로오스, 아카시아, 젤라틴, 구아검, 콜로이드성 이산화규소, 크로스카멜로오스 나트륨(croscarmellose sodium), 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 징크 스테아레이트, 스테아린산 및 다른 부형제, 착색제, 희석제, 완충제, 봉쇄제(disintegrating agents), 보습제, 방부제, 착향료 및 약제학적으로 양립가능한 부형제 중의 1종 이상을 포함할 수 있다. 마름모꼴정제 형태(lozenge forms)는 향료(flavor), 일반적으로 수크로오스 및 아카시아 또는 트래거캔스 고무 내에 활성성분을 포함할 수 있을 뿐 아니라, 활성성분에 더하여 당업계에 공지되어 있는 상기 부형제들을 함유하는 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아, 에멀션, 젤 등과 같은 불활성 염기 내에 활성성분을 포함하는 향정을 포함할 수 있다.

[0100] 당업자는 본 발명의 조성물은 다양한 방법으로 변형될 수 있고, 조성물의 치료 효능을 그 변형을 통하여 증가시킬 수 있음을 용이하게 인식할 것이다. 예를 들어, 치료제 또는 봉쇄 서브유닛은 링커를 통하여 표적 부분과 직접적으로 또는 간접적으로 결합될 수 있다. 표적 부분들과 결합한 치료제 또는 봉쇄 서브유닛의 실행은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, Wadwa et al., *J Drug Targeting* 3: 111 (1995), 및 미국특허 제5,087,616호를 참조한다. 본원에서 사용된 용어 "표적 부분(targeting moiety)"은 특히 세포-표면 수용체를 인식하고 이에 결합하는 임의의 분자 또는 제제를 지칭하며, 표적 부분은 수용체가 발현된 세포의 집단으로 치료제 또는 봉쇄 서브유닛의 운반을 지시한다. 표적 부분은 항체, 또는 이의 절편, 펩티드, 호르몬, 성장인자, 사이토카인 및 세포-표면 수용체에 결합하는 다른 자연적으로 또는 비자연적으로 존재하는 리간드를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 본원에서 사용된 용어 "링커(linker)"는 치료제 또는 봉쇄 서브유닛을 표적 부분과 연결하는 임의의 제제 또는 분자를 지칭한다. 만약 일단 제제 또는 봉쇄 서브유닛에 붙은 링커 및/또는 표적 부분이 치료제 또는 봉쇄 서브유닛의 작용을 방해하지 않는다면, 당업자는 제제 또는 봉쇄 서브유닛의 작용에 필요하지 않은 치료제 또는 봉쇄 서브유닛 위의 위치가 링커 및/또는 표적 부분을 붙이는데 이상적인 위치라고 인식한다.

[0101] 본 발명의 조성물에 관하여, 조성물은 바람직하게 경구 투여 형태이다. "경구 투여 형태"는 처방된 유닛 투여 형태를 포함하는 것으로 의도되거나 또는 서브유닛을 포함한 경구 투여용으로 의도된다. 바람직하게, 상기 조성물은 방출 형태에서 치료제로 코팅된 봉쇄 서브유닛을 포함하고, 그것에 의하여 봉쇄 서브유닛 및 치료제를 포함하는 복합 서브유닛을 형성한다. 따라서, 본 발명은 상기 다수의 복합 서브유닛을 포함하는 경구 투여에 적절한 캡슐을 더 제공한다.

[0102] 그 대신에, 경구 투여 형태는 치료제 서브유닛과 조합하여 본 발명의 임의의 봉쇄 서브유닛을 포함할 수 있으며, 여기에서 치료제 서브유닛은 방출 형태에서 치료제를 포함한다. 이에 관하여, 본 발명은 본 발명의 다수의 봉쇄 서브유닛 및 다수의 치료 서브유닛을 포함하는 경구 투여에 적절한 캡슐을 제공하며, 각각의 서브유

닛은 방출 형태에서 치료제를 포함한다.

[0103] 또한 본 발명은 본 발명의 봉쇄 서브유닛 및 방출 형태에서 치료제를 포함하는 정제를 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 본 발명의 임의의 봉쇄 서브유닛을 포함하는 제1층 및 방출 형태에서 치료제를 포함하는 제2층을 포함하는 경구 투여에 적절한 정제를 제공하며, 여기에서 제1층은 제2층으로 코팅된다. 제1층은 다수의 봉쇄 서브유닛을 포함할 수 있다. 그 대신에, 제1층은 단일 봉쇄 서브유닛일 수 있거나 단일 봉쇄 서브유닛으로 이루어질 수 있다. 방출 형태에서 치료제는 치료제 서브유닛의 형태에 있을 수 있고 제2층은 다수의 치료 서브유닛을 포함할 수 있다. 그 대신에, 제2층은 방출 형태에 치료제를 포함하는 단일의 실질적으로 균질한 층을 포함할 수 있다.

[0104] 차단제가 제1길항제-불투과성 물질 및 코어를 포함하는 시스템일 때, 봉쇄 서브유닛은 몇몇의 다른 형태 중 하나에 있을 수 있다. 예를 들면, 시스템은 제2길항제-불투과성 물질을 더 포함할 수 있고, 이 경우 봉쇄 유닛은 길항제, 제1길항제-불투과성 물질, 제2길항제-불투과성 물질 및 코어를 포함한다. 이 경우에, 상기 코어는 제1길항제-불투과성 물질로 코팅되고, 차례로 길항제로 코팅되며, 차례로 제2길항제-불투과성 물질로 코팅된다. 제1길항제-불투과성 물질 및 제2길항제-불투과성 물질은 24시간 이상의 기간동안 위장관에서 봉쇄 서브유닛으로부터 길항제의 방출을 실질적으로 방지한다. 어떤 경우에, 제1길항제-불투과성 물질이 제2길항제-불투과성 물질과 동일한 것이 바람직하다. 다른 경우에, 제1길항제-불투과성 물질은 제2길항제-불투과성 물질과 다르다. 제1 및 제2길항제-불투과성 물질이 동일할지 다를지를 결정하는 것은 일반적인 당업자의 기술 범위 내이다. 제1 및 제2길항제-불투과성 물질이 동일할지 다를지에 대한 결정에 영향을 주는 요소는 길항제-불투과성 층 위로 적용된 층의 부착을 증진시키는 다음 층 또는 특성을 적용할 때 길항제-불투과성 물질 위로 배치된 층이 길항제-불투과성 층의 부분 또는 전부를 용해시키는 것을 방지하는 특정 성질이 필요한지 아닌지를 포함할 수 있다.

[0105] 그 대신에, 길항제는 코어 내로 도입될 수 있고, 코어는 제1길항제-불투과성 물질로 코팅된다. 이 경우에, 본 발명은 길항제, 코어 및 제1길항제-불투과성 물질을 포함하는 봉쇄 서브유닛을 제공하고, 여기에서 길항제는 코어 내로 도입되고 코어는 제1길항제-불투과성 물질로 코팅되며, 여기에서 제1길항제-불투과성 물질은 24시간 이상의 기간동안 위장관에서 봉쇄 서브유닛으로부터 길항제의 방출을 실질적으로 방지한다. 본원에서 사용된 "도입(incorporate)" 및 이로부터 유래한 단어는, 예를 들어 코어 전체로 길항제의 균질한 분산, 코어의 최상부 위에 코팅된 길항제의 단일층 또는 코어를 포함하는 길항제의 다층 시스템과 같은 도입의 임의의 의미들을 포함한다.

[0106] 다른 대안의 구현예에서, 코어는 수불용성 물질을 포함하고, 코어는 길항제로 코팅되며, 차례로 제1길항제-불투과성 물질로 코팅된다. 이 경우에, 본 발명은 또한 길항제, 제1길항제-불투과성 물질 및 수불용성 물질을 포함하는 코어를 포함하는 봉쇄 서브유닛을 제공하며, 여기에서 코어는 길항제로 코팅되고 차례로 제1길항제-불투과성 물질로 코팅되며, 여기에서 제1길항제-불투과성 물질은 24시간 이상의 기간동안 위장관에서 봉쇄 서브유닛으로부터 길항제의 방출을 실질적으로 방지한다. 본원에서 사용된 용어 "수불용성 물질"은 실질적으로 수불용성인 임의의 물질을 의미한다. 용어 "실질적으로 수불용성"은 반드시 완전한 또는 100% 수불용성을 의미하는 것은 아니다. 오히려, 수불용성의 정도가 다양함에 대해 당업계의 숙련인은 잠재적 이점을 갖는 것으로서 인식한다. 바람직한 수불용성 물질은, 예를 들어 미정질 셀룰로오스, 칼슘염 및 왁스를 포함한다. 칼슘염은 인산칼슘(예를 들어, 하이드록시아파타이트, 아파타이트 등), 탄산칼슘, 황산칼슘, 칼슘 스테아레이트 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 왁스는, 예를 들어 카르누바왁스, 밀납, 석랍(petroleum wax), 캔델릴라왁스 등을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0107] 하나의 구현예에서, 봉쇄 서브유닛은 실코트가 봉쇄 서브유닛 내의 길항제를 봉쇄 서브유닛 위로 층이 형성된 작용제와 물리적으로 분리시키는 층을 형성하는 길항제 및 실코트를 포함한다. 하나의 구현예에서, 실코트는 삼투압 조절제, 전하-중화 첨가제, 봉쇄 중합체 소수성 향상 첨가제(sequestering polymer hydrophobicity-enhancing additive) 및 제1봉쇄 중합체를 포함한다(각각은 상기에 기재되어 있음). 상기 구현예에서, 각각 제공하는 삼투압 조절제, 전하-중화 첨가제 및/또는 봉쇄 중합체 소수성 향상 첨가제는 제1봉쇄 중합체에 비례하여 존재하고 길항제의 단지 10%이하만이 본래의 투여 형태로부터 방출된다. 오피오이드 길항제가 봉쇄 서브유닛에 사용되고 본래의 투여 형태가 오피오이드 작용제를 포함하는 점에서, 제1봉쇄 중합체에 관하여 각각 제공하는 삼투압 조절제, 전하-중화 첨가제 및/또는 봉쇄 중합체 소수성 향상 첨가제의 비율은 조성물이 환자에서 그것의 본래의 투여 형태 또는 정상적인 과정의 소화동안 일 때 오피오이드 작용제의 생리 효과가 감소되도록 하는 것이 바람직하다. 방출은 USP 패들법(USP paddle method)을 사용함으로써 (선택적으로 트리톤 X-100과 같은 계면활성제를 함유하는 완충 용액을 사용함으로써) 상기 기재한 바와 같이 결정되거나 급식 또는 비급식 상태의 환자에게 투여 후 혈장으로부터 측정될 수 있다. 하나의 구현예에서, 혈장 날트렉손(plasma naltrexone) 수준이 결정되고; 다른 구현예에서, 혈장 6-베타 날트렉솔(plasma 6-beta naltrexol) 수준이 결정된다. 표준 테스트는

작용제 작용에 대한 길항제의 효과(즉, 통증의 감소)를 확인하는데 사용될 수 있다.

- [0108] 본 발명의 봉쇄 서브유닛은 길항제가 부착된 테더(tether)인 차단제를 가질 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "테더"는 길항제가 봉쇄 서브유닛의 내부에 매여있거나 또는 부착된 임의의 수단을 지칭하며, 만약 봉쇄 서브유닛이 변조되지 않는다면, 길항제는 방출되지 않는다. 이 경우에, 테더-길항제 복합체가 형성된다. 상기 복합체는 테더-불투과성 물질로 코팅되고, 그것에 의하여 서브유닛으로부터 길항제의 방출을 실질적으로 방지한다. 본원에서 사용된 용어 "테더-불투과성 물질"은 테더가 물질을 통해 통과하는 것을 실질적으로 방지하거나 또는 방지하는 임의의 물질을 지칭한다. 테더는 바람직하게 이온교환수지 비드(ion exchange resin bead)이다.
- [0109] 본 발명은 방출 형태에서 치료제 및 방출 형태에서 치료제의 총 전체에 분산된 본 발명의 다수의 임의의 봉쇄 서브유닛을 포함하는 단일 층을 포함하는 경구 투여에 적절한 정제를 더 제공한다. 본 발명은 또한 방출 형태에서 치료제가 치료제 서브유닛의 형태에 있는 정제를 제공하고 상기 정제는 다수의 봉쇄 서브유닛 및 치료제를 포함하는 다수의 서브유닛의 적어도 실질적으로 균질한 혼합물을 포함한다.
- [0110] 바람직한 구현예에서, 경구 투여 형태는 캡슐 내에 복합미립자의 형태에서 용융 압출된 서브유닛의 유효량을 포함하도록 제조된다. 예를 들어, 다수의 용융 압출된 복합미립자는 섭취되고 위액에 접촉될 때 효과적인 방출 투여량을 제공하는데 충분한 양으로 젤라틴 캡슐에 배치될 수 있다.
- [0111] 다른 바람직한 구현예에서, 예를 들어 복합미립자의 형태에서, 서브유닛은 표준기술을 사용하여 통상적인 정제화 장치(tableting equipment)를 이용함으로써 경구 정제로 압축될 수 있다. 또한 정제(압축 및 몰딩), 캡슐(하드 및 소프트 젤라틴) 및 알약(pills)을 만들기 위한 기술 및 조성물이 참고문헌으로서 본원에 포함된 *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (Aurthur Osol., editor), 1553-1593 (1980)에 기재되어 있다. 정제 제형에서 부형제는 예를 들어, 락토오스와 같은 불활성 희석제, 옥수수녹말과 같은 과립화제 및 봉쇄제, 녹말과 같은 결합제 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 포함할 수 있다. 또한 다른 바람직한 구현예에서, 서브유닛은 압출 과정 동안 추가되고 압출물은 참고문헌으로서 본원에 포함된 미국특허 제4,957,681호(Klimesch et al.)에 기술된 바와 같이 정제로 형성될 수 있다.
- [0112] 선택적으로, 서방성, 용융 압출된, 복합미립자 시스템 또는 정제는 코팅될 수 있고, 또는 젤라틴 캡슐은 또한 본원에 기재된 서방성 코팅과 같은 서방성 코팅으로 코팅될 수 있다. 서브유닛이 서방성 형태가 아닌 방출 형태에 오피오이드 작용제를 포함할 때 상기 코팅은 특히 유용하다. 다른 것들 중에서 사용되는 특정 오피오이드 진통제의 물리적인 특성 및 바람직한 방출 속도에 따라 오피코트가 더 클 수 있더라도, 상기 코팅은 약 2 내지 약 30퍼센트의 중량 증가 수준 형태를 얻기 위하여 바람직하게 소수성 물질의 충분한 양을 포함한다.
- [0113] 용융 압출된 투여 형태는 또한 캡슐화되기 전에 1종 이상의 치료 활성제를 함유하는 용융 압출된 복합미립자의 조합을 포함할 수 있다. 게다가, 투여 형태는 또한 신속한 치료 효과를 위해 속방성(immediate release) 치료제의 양을 포함할 수 있다. 속방성 치료제는 투여 형태(예를 들어, 제어 방출(controlled-release) 코팅 또는 매트릭스 기반)의 제조 후 서브유닛의 표면 위에 도입되거나 코팅될 수 있다. 상기 투여 형태는 또한 바람직한 효과를 획득하기 위하여 제어 방출 비드 및 매트릭스 복합미립자의 조합을 함유할 수 있다.
- [0114] 서방성 제형은, 예를 들어 섭취되고 위액, 그 다음 장액에 노출될 때 바람직하게 치료제를 천천히 방출한다. 용융 압출된 제형의 서방성 프로파일은, 예를 들어 소수성 물질과 같은 지연제의 양을 변화시킴으로써, 소수성 물질에 대한 가스제의 양을 변화시킴으로써, 추가적인 성분 또는 부형제의 함유에 의해, 제조방법을 변경시키는 등에 의해 변경될 수 있다.
- [0115] 다른 구현예에서, 용융 압출된 물질은 서브유닛의 함유없이 제조되고, 서브유닛은 그 후에 압출물에 추가된다. 상기 제형은 압출된 매트릭스 물질과 함께 혼합된 서브유닛 및 다른 약물을 가질 수 있고, 그 후 치료제 또는 다른 약물의 지효성(slow release)을 제공하기 위하여 혼합물은 정제화된다. 상기 제형은, 예를 들어 상기 제형에 포함된 치료상 활성제가 소수성 물질 및/또는 지연제 물질을 연화시키는데 필요한 온도에 민감할 때 특히 유리할 수 있다.
- [0116] 특정한 구현예에서, 봉쇄 서브유닛 또는 조성물의 길항제의 방출은 본래의 제형으로부터 방출되는 양에 대하여, 예를 들어 분쇄 또는 씹기에 의한 변조 후에 획득되는 방출 비율에 의하여 표현된다. 따라서, 상기 비율은 분쇄:전체(Crushed: Whole)로서 표현되고, 이 비율은 적어도 약 4:1 또는 그 이상의 숫자 범위(예를 들어, 1시간 이내에서 분쇄 방출/24시간 이내에서 본래의 방출)를 가지는 것이 바람직하다. 특정한 구현예에서, 봉쇄 서브유닛에 존재하는 치료제 및 길항제의 비율은 중량으로 약 1:1 내지 약 50:1이고, 바람직하게 중량으로 약 1:1 내지 약 20:1 또는 중량으로 15:1 내지 약 30:1이다. 길항제에 대한 치료제의 중량비는 활성 성분의 중량을 지

칭한다. 따라서, 예를 들어 치료제의 중량은 코팅, 매트릭스, 또는 봉쇄된 길항제를 제공하는 다른 성분, 또는 길항제 입자와 결합된 다른 가능한 부형제의 중량을 제외한다. 특정한 바람직한 구현예에서, 상기 비율은 중량으로 약 1:1 내지 약 10:1이다. 특정한 구현예에서 길항제가 봉쇄된 형태에 있기 때문에, 투여 형태 내에서 상기 길항제의 양은, 제형이 적절한 작용에 대하여 차별적인 대사작용 또는 간 청소율(hepatic clearance)에 의존하지 않으면서, 투여시 방출이 이용가능한 치료제/길항제 조합 투여 형태보다 더 광범위하게 변화될 수 있다. 비록 변조시키는 조건하에서 완전히 방출되더라도, 안정성 이유를 위해 실질적으로 비방출 형태에 존재하는 길항제의 양은 인간에게 해롭지 않은 만큼 선택된다.

[0117] 따라서, 특정한 구현예에서, 실코트와 직접 접촉하는 길항제, 실코트 및 봉쇄 중합체와 직접 접촉하지만 길항제와는 접촉하지 않는 작용제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기에서 길항제 및 작용제는 단일 다층 약제학적 유닛 내에 존재한다. 다른 구현예에서, 서로 직접 접촉하지 않는 길항제 및 작용제를 포함하는 다층 비드로 본질적으로 이루어지는 약제학적 투여 유닛을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 또한 다른 구현예에서, 다수의 약제학적 활성 유닛들을 포함하는 약제학적 조성물, 여기서 각각의 활성 유닛은 길항제, 작용제, 실코트 및 봉쇄 중합체를 포함하고, 여기서 길항제 및 작용제는 서로 직접 접촉하지 않는다. 또한 다른 구현예에서, 당 구제와 같은 약제학적 불활성 지지체(pharmaceutically inert support material), 지지체와 직접 접촉하는 길항제, 길항제 및 작용제와 직접 접촉하는 실코트 및 작용제와 직접 접촉하는 봉쇄 중합체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 바람직한 구현예에서, 조성물의 별개의 층 내에 작용제 및 길항제를 포함하는 다층 약제학적 조성물이 제공되고, 여기에서 길항제의 90-95% 이상은 인간에게 투여한 후 24시간 이상동안 봉쇄된다. 특히 바람직한 구현예에서, 봉쇄 서브유닛 내에 나트렉손 및 나트렉손이 아닌 서브유닛과 접촉하는 모르핀을 포함하는 약제학적 조성물이 제공되고, 여기에서 인간에게 상기 조성물의 투여는 투여 24시간 이내에 상기 조성물로부터 실질적으로 모든 모르핀의 방출을 발생시키지만, 상기 조성물로부터 5-10% 이하의 나트렉손의 방출을 야기한다. 또한, 예를 들어 약제학적 불활성 지지체에 길항제를 부착하는 단계, 봉쇄 중합체를 포함하는 실코트로 길항제를 코팅하는 단계, 실코트를 작용제로 코팅하는 단계, 및 작용제를 방출-지연 또는 봉쇄 물질로 코팅하는 단계를 포함하는 약제학적 조성물의 제조 방법이 제공된다. 다른 구현예에서, 생물학적 시료에서 길항제 또는 이의 유도체의 양을 측정하는 방법이 제공되며, 상기 길항제 또는 유도체는 생체 내에서 약제학적 조성물로부터 방출되고, 상기 방법은 37℃, 100 rpm에서 USP 패들법(USP paddle method)을 포함하지만, 또한 예를 들어 트리톤 X-100(Triton X-100)과 같은 계면활성제를 함유하는 완충 용액 내의 배양을 포함한다.

[0118] 특히 바람직한 구현예는 실시예에 기재되고 남용-저항성 투여 형태에서 다층 나트렉손/모르핀 투여 유닛인 다층 조제약을 포함한다. 나트렉손은 유드라짓® RS 및 최적화제(optimization agents) SLS를 포함하는 실코트, 탈크 및 수화시 나트렉손의 방출을 함께 방지하는 염화물 이온을 포함하는 봉쇄 서브유닛에 함유된다. 봉쇄 서브유닛 위로 석워진 것은 pH 7.5 완충 용액에서 수화시 방출되는 모르핀을 포함하는 층이지만, 그러나 나트렉손은 이 조건 하에서 봉쇄 서브유닛 내에 남는다. 만약 상기 유닛이, 예를 들어 유닛을 분쇄함으로써 변경되면 봉쇄 서브유닛으로부터 모르핀 및 나트렉손 둘다의 방출을 일으켜서 봉쇄 서브유닛 또한 분쇄된다.

[0119] 따라서, 조성물은 치료제의 남용을 방지하는 용도에 특히 적절하다. 이런 점에서, 본 발명은 또한 인간에 의한 치료제의 남용을 방지하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 치료제를 본 발명의 임의의 조성물로 도입시키는 것을 포함한다. 인간에게 본 발명의 조성물의 투여시, 길항제가 24시간 이상의 기간동안 위장관에서 방출되는 것이 방지된다. 그러나 만약 사람이 조성물을 변조하면, 기계적으로 부서지기 쉬운 봉쇄 서브유닛은 부서지고 이로 인해 길항제가 방출된다. 봉쇄 서브유닛의 기계적 취성이 방출 형태에서의 치료제와 동일하기 때문에 길항제는 치료제와 혼합될 것이며, 두 성분간의 분리는 사실상 불가능하다.

[0120] 본 발명의 보다 나은 이해 및 이의 많은 이점은 설명으로서 주어진 하기 실시예들로부터 얻어질 수 있다.

## 실시예

[0143] 하기 기술된 제조 및 실험은 실제로 실행되었다. 그러나, 특정 경우에는는 현재 시제가 사용된다.

## [0144] 실시예 1

## [0145] 제형 평가



[0146] A. 전하-중화 첨가제(charge-neutralization additive)(SLS)의 배제

[0147]

	RB 380-56	
	배치(batch)당 그램	퍼센트
<b>실코팅한 당 구체 (Seal-coated sugar spheres)</b>		
당 구체	577.9	51.8
에틸셀룰로오스 N50	46.2	4.1
탈크	123.3	11.1
디부틸세바케이트	4.6	0.4
<b>날트렉손 코어 (Naltrexone cores)</b>		
실코팅한 당 구체	(752.0)	(67.4)
날트렉손 HCl	27.2	2.4
클루셀(Klucel) LF	5.2	0.5
탈크	12.8	1.1
아스코르브산	2.8	0.3
<b>날트렉손 펠렛 (Naltrexone pellets)</b>		
날트렉손 코어	(800.0)	(71.7)
유드라짓 RS	150.0	13.5
소듐 라우릴 설페이트	0.0	0.0
탈크	150.0	13.5
디부틸세바케이트	15.0	1.3
전체	1115.0	100.0

[0148] 제조방법

- [0149] 1. 에틸셀룰로오스 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시키고 탈크를 상기 용액 내로 분산시켰다.
- [0150] 2. 실코팅한 당 구체를 형성하기 위하여 버스터(Wuster)에서 1의 분산물을 당 구체 위로 뿌렸다.
- [0151] 3. 클루셀 LF 및 아스코르브산을 물과 에탄올의 20:80 혼합물 내로 용해시켰다. 날트렉손 HCl 및 탈크를 상기 용액 내로 분산시켰다.
- [0152] 4. 날트렉손 코어를 형성하기 위하여 버스터에서 3의 날트렉손 분산물을 2의 실코팅한 당 구체 위로 뿌렸다.
- [0153] 5. 유드라짓 RS 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시키고 탈크를 상기 용액 내로 분산시켰다.
- [0154] 6. 날트렉손 펠렛을 형성하기 위하여 버스터에서 5의 분산물을 4의 날트렉손 코어 위로 뿌렸다.
- [0155] 7. 펠렛을 50℃에서 48시간 동안 건조시켰다.
- [0156] 8. 결과로 생기는 펠렛은 47 $\mu$ m 두께의 유드라짓 RS 코트를 가졌다.

[0157] 약물 방출 결과

[0158] 용해 조건: 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method), 0.1N HCl 500mL에서 1시간, 그 후에 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액 500mL에서 72 시간.

[0159] 결론: 결과는 도 1에 나타내었다. 날트렉손 펠렛 (유드라짓 RS) 코트에서 SLS의 배제는 24시간 동안에 90% 이상 방출하는 날트렉손의 신속한 방출이 일어난다.

[0160] B. SLS의 다양한 양(53 $\mu$ m 두께의 유드라짓 RS 코트)

[0161]

배치(batch) 번호	RB 358-88		RB 358-73		RB 358-83	
	배치당 그램	퍼센트	배치당 그램	퍼센트	배치당 그램	퍼센트
<b>실코팅한 당 구체</b>						
당 구체	646.1	50.1	646.1	50.0	646.1	49.8
에틸셀룰로오스 N50	48.5	3.8	48.5	3.7	48.5	3.7
탈크	126.0	9.8	126.0	9.7	126.0	9.7
디부틸세바케이트	4.9	0.4	4.9	0.4	4.9	0.4
마그네슘 스테아레이트	19.4	1.5	19.4	1.5	19.4	1.5
소듐 라우릴 설페이트	1.9	0.2	1.9	0.1	1.9	0.1
<b>날트렉손 코어</b>						
실코팅한 당 구체	(846.7)	(65.6)	(846.7)	(65.5)	(846.7)	(65.2)
날트렉손 HCl	29.5	2.3	29.5	2.3	29.5	2.3
클루셀 LF	5.9	0.5	5.9	0.5	5.9	0.5
탈크	17.8	1.4	17.8	1.4	17.8	1.4
<b>날트렉손 펠렛</b>						
날트렉손 코어	(900.0)	(69.7)	(900.0)	(69.6)	(900.0)	(69.3)
유드라짓 RS	184.6	14.3	184.3	14.3	183.7	14.2
소듐 라우릴 설페이트	3.0	0.23	6.1	0.47	12.3	0.95
탈크	184.6	14.3	184.3	14.3	183.7	14.2
디부틸세바케이트	18.5	1.4	18.4	1.4	18.4	1.4
<b>전체</b>	<b>1290.7</b>	<b>100.0</b>	<b>1293.2</b>	<b>100.0</b>	<b>1298.1</b>	<b>100.0</b>

[0162] 제조방법

[0163] 1. 에틸셀룰로오스, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시킨 다음, 탈크와 마그네슘 스테아레이트를 상기 용액 내로 분산시켰다.

[0164] 2. 실코팅한 당 구체를 형성하기 위하여 버스터(Wuster)에서 1의 분산물을 당 구체 위로 뿌렸다.

[0165] 3. 클루셀 LF를 물과 에탄올의 20:80 혼합물 내로 용해시켰다. 그 다음 날트렉손 HCl 및 탈크를 상기 용액 내로 분산시켰다.

[0166] 4. 그 다음 날트렉손 코어를 형성하기 위하여 버스터에서 3의 날트렉손 분산물을 2의 실코팅한 당 구체 위로 뿌렸다.

[0167] 5. 유드라짓 RS, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시키고 탈크를 상기 용액 내로 분산시켰다.

[0168] 6. 날트렉손 펠렛을 형성하기 위하여 버스터에서 5의 분산물을 4의 날트렉손 코어 위로 뿌렸다.

[0169] 7. 펠렛을 50℃에서 13-16.5시간 동안 건조시켰다.

[0170] 8. 결과로 생기는 펠렛은 51-53 $\mu$ m 두께의 유드라짓 RS 코트를 가졌다.

[0171] 약물 방출 결과

[0172] 용해 조건: 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method), 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액 500mL에서 72 시간.

[0173] 결론: 결과는 도 2에 나타내었다. SLS의 소량 첨가(유드라짓 RS의 1.6%w/w)로 유드라짓 RS의 전하 중화(이론상 20% 중화)가 일어나고, 날트렉손의 방출을 유의하게 감소시킨다. 또한 SLS의 첨가(유드라짓 RS의 3.2%w/w)는 그

이상의 유드라짓 RS 전화 중화를 일으키며(이론상 41% 중화), 날트렉손의 방출을 극적으로 감속시킨다. 그러나 SLS의 가능한 가소 효과 때문에, SLS의 훨씬 더 많은 양(유드라짓 RS의 6.3%w/w)은 더 높은 날트렉손 방출을 일으킨다.

### 3. SLS의 다른 수준(65 $\mu$ m 두께의 유드라짓 RS 코트)

배치(batch) 번호	RB 358-88A		RB 358-73A		RB 358-83A	
	배치당 그램	퍼센트	배치당 그램	퍼센트	배치당 그램	퍼센트
<b>실코팅한 당 구체</b>						
당 구체	646.1	45.5	646.1	45.4	646.1	45.1
에틸셀룰로오스 N50	48.5	3.4	48.5	3.4	48.5	3.4
탈크	126.0	8.9	126.0	8.8	126.0	8.8
디부틸세바케이트	4.9	0.3	4.9	0.3	4.9	0.3
마그네슘 스테아레이트	19.4	1.4	19.4	1.4	19.4	1.4
소듐 라우릴 설페이트	1.9	0.1	1.9	0.1	1.9	0.1
<b>날트렉손 코어</b>						
실코팅한 당 구체	(846.7)	(59.6)	(846.7)	(59.4)	(846.7)	(59.1)
날트렉손 HCl	29.5	2.1	29.5	2.1	29.5	2.1
클루셀 LF	5.9	0.4	5.9	0.4	5.9	0.4
탈크	17.8	1.3	17.8	1.2	17.8	1.2
<b>날트렉손 펠렛</b>						
날트렉손 코어	(900.0)	(63.4)	(900.0)	(63.2)	(900.0)	(62.8)
유드라짓 RS	245.8	17.3	245.8	17.3	245.8	17.2
소듐 라우릴 설페이트	4.0	0.3	8.2	0.6	16.4	1.1
탈크	245.8	17.3	245.8	17.3	245.8	17.2
디부틸세바케이트	24.6	1.7	24.6	1.7	24.6	1.7
<b>전체</b>	<b>1420.2</b>	<b>100.0</b>	<b>1424.4</b>	<b>100.0</b>	<b>1432.6</b>	<b>100.0</b>

### 제조방법

1. 에틸셀룰로오스, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시킨 다음, 탈크와 마그네슘 스테아레이트를 상기 용액 내로 분산시켰다.
2. 실코팅한 당 구체를 형성하기 위하여 버스터(Wuster)에서 1의 분산물을 당 구체 위로 뿌렸다.
3. 클루셀 LF를 물과 에탄올의 20:80 혼합물 내로 용해시키고, 그 다음 날트렉손 HCl 및 탈크를 상기 용액 내로 분산시켰다.
4. 그 다음 날트렉손 코어를 형성하기 위하여 버스터에서 3의 날트렉손 분산물을 2의 실코팅한 당 구체 위로 뿌렸다.
5. 유드라짓 RS, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시키고 그 다음 탈크를 상기 용액 내로 분산시켰다.
6. 날트렉손 펠렛을 형성하기 위하여 버스터에서 5의 분산물을 4의 날트렉손 코어 위로 뿌렸다.
7. 펠렛을 50℃에서 13-16.5시간 동안 건조시켰다.
8. 결과로 생기는 펠렛은 63-67 $\mu$ m 두께의 유드라짓 RS 코트를 가졌다.

### 약물 방출 결과

용해 조건: 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method), 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액 500mL에서

72 시간.

결론: 결과는 도 3에 나타내었다. 상기한 바와 같이, 유드라짓 RS에 대한 SLS의 최적 비율이 있다.

#### B. 유드라짓 RS 중합체에 대한 탈크 함량

배치(batch) 번호	RB 358-93		RB 358-73A		RB 358-78	
	배치당 그램	퍼센트	배치당 그램	퍼센트	배치당 그램	퍼센트
<b>실코팅한 당 구체</b>						
당 구체	646.1	46.5	646.1	45.4	646.1	43.9
에틸셀룰로오스 N50	48.5	3.5	48.5	3.4	48.5	3.3
탈크	126.0	9.1	126.0	8.8	126.0	8.6
디부틸세바케이트	4.9	0.4	4.9	0.3	4.9	0.3
마그네슘 스테아레이트	19.4	1.4	19.4	1.4	19.4	1.3
소듐 라우릴 설페이트	1.9	0.1	1.9	0.1	1.9	0.1
<b>날트렉손 코어</b>						
실코팅한 당 구체	(846.7)	(61.0)	(846.7)	(59.4)	(846.7)	(57.5)
날트렉손 HCl	29.5	2.1	29.5	2.1	29.5	2.0
클루셀 LF	5.9	0.4	5.9	0.4	5.9	0.4
탈크	17.8	1.3	17.8	1.2	17.8	1.2
<b>날트렉손 펠렛</b>						
날트렉손 코어	(900.0)	(64.8)	(900.0)	(63.2)	(900.0)	(61.1)
유드라짓 RS	266.5	19.2	245.8	17.3	216.7	14.7
소듐 라우릴 설페이트	8.8	0.6	8.2	0.6	7.2	0.5
탈크	186.2	13.4	245.8	17.3	326.3	22.2
디부틸세바케이트	26.6	1.9	24.6	1.7	21.7	1.5
<b>전체</b>	<b>1388.1</b>	<b>100.0</b>	<b>1424.4</b>	<b>100.0</b>	<b>1471.9</b>	<b>100.0</b>

#### 제조방법

1. 에틸셀룰로오스, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시킨 다음, 탈크와 마그네슘 스테아레이트를 상기 용액 내로 분산시킨다.
2. 실코팅한 당 구체를 형성하기 위하여 버스터(Wuster)에서 1의 분산물을 당 구체 위로 뿌린다.
3. 클루셀 LF를 물과 에탄올의 20:80 혼합물 내로 용해시킨다. 날트렉손 HCl 및 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
4. 날트렉손 코어를 형성하기 위하여 버스터에서 3의 날트렉손 분산물을 2의 실코팅한 당 구체 위로 뿌린다.
5. 유드라짓 RS, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시킨다. 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
6. 날트렉손 펠렛을 형성하기 위하여 버스터에서 5의 분산물을 4의 날트렉손 코어 위로 뿌린다.
7. 펠렛을 50℃에서 13-16.5시간 동안 건조시킨다.
8. 결과로 생기는 펠렛은 63-67 $\mu$ m 두께의 유드라짓 RS 코트를 가진다.

#### 약물 방출 결과

용해 조건: 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method), 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액 500mL에서 72 시간.



[0201] 결론: 분석 결과는 도 4에 나타내었고, 유드라짓 RS에 대한 탈크의 최적 비율(대략 1:1)이 있음을 설명한다. 탈크는 유드라짓 RS 코트의 소수성(hydrophobicity)을 증가시키지만, 또한 고함량에서 필름 완전성(film integrity)을 감소시킨다. 도 5는 필름의 거동에서 전이점을 설명한다. 도 6은 당 구체 코어를 사용할 때 필름 투과성과 탈크 함량 사이의 관계에서 명확한 최적 조건이 있음을 설명한다.

[0202] C. 유드라짓 RS 코트의 최상부에서 삼투압 저하제의 효과

[0203]

배치(batch) 번호	퍼센트			
	RB 362-28	RB 362-48	RB 362-67	RB 362-65
<b>날트렉손 코어</b>				
날트렉손 HCl	1.10	0.93	0.89	1.00
슈가 (#20-25 메쉬)	24.48	20.59	19.80	22.15
HPC (클루셀 LF)	0.22	0.19		
HPMC, 3cps			0.18	0.20
시트르산			0.004	0.004
아스코르브산			0.004	0.004
BHA			0.004	0.004
탈크	0.66	0.56	0.54	0.60
<b>날트렉손 펠렛</b>				
날트렉손 코어	(26.47)	(22.26)	(21.41)	(23.95)
유드라짓 RS PO	10.64	8.95	8.62	9.64
SLS	0.36	0.30	0.29	0.33
DBS	1.06	0.89	0.85	0.95
탈크	10.89	9.16	8.62	9.64
<b>날트렉손-모르핀 코어</b>				
날트렉손 펠렛	(49.41)	(41.55)	(39.78)	(44.50)
모르핀 설페이트	26.05	21.70	21.70	24.76
제과용설탕(confectioner's sugar)		13.66	9.32	
염화나트륨			6.43	7.01
HPMC, 3cps	2.32	3.46	3.13	4.10
<b>날트렉손-모르핀 펠렛</b>				
날트렉손-모르핀 코어	(77.78)	(80.37)	(80.37)	(80.37)
에틸셀룰로오스 N50	7.48	7.07	7.07	7.07
PEG 6000	3.59	2.88	2.81	2.62
유드라짓 L100-55	2.10	1.70	1.77	1.96
DEP	1.65	1.44	1.44	1.44
탈크	7.41	6.54	6.54	6.54
전체	100.00	100.00	100.00	100.00

[0204] 제조방법

- [0205] 1. 클루셀 LF 또는 HPMC(시트르산, 아스코르브산 및 부틸히드록시아니솔과 함께 또는 없이)를 물과 에탄올의 20:80 혼합물 내로 용해시키고, 날트렉손 HCl과 탈크를 상기 용액 내로 분산시켰다.
- [0206] 2. 날트렉손 코어를 형성하기 위하여 버스터에서 1의 날트렉손 분산물을 당 구체 위로 뿌렸다.
- [0207] 3. 유드라짓 RS, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸테바케이트를 에탄올 내로 용해시키고, 그 다음 탈크를 상기 용액 내로 분산시켰다.
- [0208] 4. 날트렉손 펠렛을 형성하기 위하여 버스터에서 3의 분산물을 2의 날트렉손 코어 위로 뿌렸다.
- [0209] 5. 날트렉손 펠렛을 50℃에서 12시간(RB 362-28 및 RB 362-48) 또는 65시간(RB 362-67 및 RB 362-65) 동안 건

조시켰다.

6. 결과로 생기는 펠렛은 85-90 $\mu$ m 두께의 유드라짓 RS 코트를 가졌다.

7. 그 다음 염화나트륨과 히프로멜로오스를 물 내로 용해시켰다.

8. HPMC를 물 또는 에탄올과 물의 혼합물 내로 용해시켰다.

9. 염화나트륨을 8의 HPMC 용액 내로 용해시켰다.

10. 제과용설탕을 8의 HPMC 용액 내로 분산시켰다.

11. 모르핀 설페이트를 8의 HPMC 용액 내로 분산시켰다.

12. a. RB 362-28에 대하여, 로터에서 5의 날트렉손 펠렛 위로 8의 용액, 그 다음 11의 분산물을 뿌려 날트렉손-모르핀 코어를 형성한다.

b. RB 362-48에 대하여, 로터에서 5의 날트렉손 펠렛 위로 8의 용액, 그 후 10의 분산물, 그 다음 8의 용액, 그 후 11의 분산물을 뿌려 날트렉손-모르핀 코어를 형성한다.

c. RB 362-67에 대하여, 로터에서 5의 날트렉손 펠렛 위로 9의 용액, 그 후 10의 분산물, 그 다음 8의 용액, 그 후 11의 분산물을 뿌려 날트렉손-모르핀 코어를 형성한다.

d. RB 362-65에 대하여, 로터에서 5의 날트렉손 펠렛 위로 9의 용액, 그 후 8의 용액, 그 다음 11의 분산물을 뿌려 날트렉손-모르핀 코어를 형성한다.

13. 에틸셀룰로오스, PEG 6000, 유드라짓 L100-55 및 디에틸프탈레이트를 에탄올 내로 용해시키고 탈크를 상기 용액 내로 분산시켰다.

14. 날트렉손-모르핀 펠렛을 형성하기 위하여 13의 분산물을 12의 날트렉손-모르핀 코어 위로 뿌렸다.

#### 약물 방출 결과

용해 조건: 37°C, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method), 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액 500mL에서 72 시간; 또는 37°C, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method), 0.1N HCl에서 1시간, 그 후에 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액에서 72 시간.

결과:

배치 번호	용해가 끝난 후의 NT 방출 %	
RB 362-28	날트렉손 펠렛	2
	날트렉손-모르핀 펠렛	7.9
RB 362-48	날트렉손 펠렛	2
	날트렉손-모르핀 펠렛	68.5
RB 362-67	날트렉손 펠렛	0
	날트렉손-모르핀 펠렛	25
RB 362-65	날트렉손 펠렛	0.2
	날트렉손-모르핀 펠렛	1.4

결론: 슈가는 NT 방출에 불리한 영향을 미친다. NaCl/HPMC의 사용은 바람직한 NT 방출 프로파일을 제공한다.

#### II. 개념 연구의 증거, 16mg 날트렉손 HCl (20-727-1N)

	PI-1460		PI-1461	
	mg/유닛	퍼센트	mg/유닛	퍼센트
날트렉손 HCl	8	2.23	8	2.07

당 구체 (#20-25 메쉬)	177.9	49.6		
셀렛(cellets, #20-25 메쉬)			228.3	59.1
HPC (클루셀 LF)	1.6	0.4	1.6	0.4
탈크	4.8	1.3	4.8	1.2
유드라짓 RS P0	77.3	21.5	66.2	17.2
SLS	2.6	0.7	2.3	0.6
DBS	7.7	2.1	6.6	1.7
탈크	79.1	22.0	68.2	17.7
전체	359	100.0	386	100.0

A. 제조방법 -

1. 클루셀 LF를 물과 에탄올의 20:80 혼합물 내로 용해시킨다. 나트렉손 HCl과 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
2. 나트렉손 코어를 형성하기 위하여 버스터에서 1의 나트렉손 분산물을 당 구체(PI-1460에 대하여) 또는 셀렛(PI-1461에 대하여) 위로 뿌린다.
3. 유드라짓 RS, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시킨다. 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
4. 나트렉손 펠렛을 형성하기 위하여 버스터에서 3의 분산물을 2의 나트렉손 코어 위로 뿌린다.
5. 나트렉손 펠렛을 50℃에서 12시간 동안 오븐에서 건조시킨다.
6. 결과로 생기는 펠렛은 90 $\mu$ m(PI-1460에 대하여) 및 60 $\mu$ m(PI-1461에 대하여) 두께의 유드라짓 RS 코트를 가진다.
7. 캡슐 내에 펠렛을 채운다.

B. 시험관내 약물 방출 -

방법- 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method), 0.1N HCl에서 1시간, 그 후에 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액에서 72 시간.

결과- PI-1460에 대하여 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 2%

PI-1461에 대하여 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 0%

C. 생체내 바이오연구(biostudy) -

절식 조건 하 26명의 건강한 피실험자에서 단일 투여량, 개방연구(open-label), 2-단계 준비조사(two-period pilot study):

단계 1: 16mg 나트렉손을 함유하는 경구 액체 (N=26)

단계 2: PI-1460(N=13) 또는 PI-1461(N=13)의 캡슐 2개

혈액 시료를 투여 전 및 투여 후 0.5 내지 72시간 후에 채취하고, 혈장 나트렉손 및 6-베타-나트렉솔(6-beta-Naltrexol) 수준을 분석하였다. 정량 한도는 나트렉손에 대해서는 20.0pg/mL이고 6-베타-나트렉솔에 대해서는 0.250pg/mL이었다. 데이터는 도 7-10에 나타내었다.

[0246] 약동학적(pharmacokinetic) 결과의 요약 -

	6-베타-날트렉솔			날트렉손		
	NTX 용액	PI-1460 캡슐 2	PI-1461 캡슐 2	NTX 용액	PI-1460 캡슐 2	PI-1461 캡슐 2
Tmax(hr)	0.75	43.02	32.01	0.75	24.38 (N=4)	23.21 (N=10)
Cmax(pg/mL)	24600	298	834	2950	22.4 (N=11)	60.7
AUC <sub>last</sub> (pg h/mL)	205800	10460	32530	8925	200.2 (N=11)	1258
AUC <sub>linf</sub> (pg h/mL)	212700			9569 (N=23)		
경구 용액에 대한 상대적인 생물학적 이용가능성(bioavailability)						
Cmax 비율 (캡슐/용액)		1.21%	3.39%		0.76%	2.06%
AUC <sub>last</sub> 비율 (캡슐/용액)		5.08%	15.80%		2.24%	14.08%

[0248] 다른 기재가 없으면, 용액에 대해서는 N=26

[0249] 다른 기재가 없으면, PI-1460 또는 PI-1461에 대해서는 N=12

[0250] D. 결론 -

[0251] 1. 더 높은 혈장 수준 및 더 높은 분석 민감도 때문에, 혈장 6-베타-날트렉솔 수준은 혈장 NT 수준보다 생물학적 이용가능성의 더 정확한 지표를 제공한다.

[0252] 2. 누적 생체내(*in vivo*) NT 방출의 지표로서 용액에 대한 캡슐의 6-베타-날트렉솔 AUC<sub>last</sub> 비율을 사용하여, 절식 조건 하에서 72시간까지 날트렉손의 유의한 봉쇄가 관찰된다. 씨드 코어로서 셀렛을 사용하는 것은 슈가보다 관찰되는 생체내(*in vivo*) NT 방출이 3배 더 높게 된다. 그러나, 60 $\mu$ m에서 셀렛 NT 펠렛은 90 $\mu$ m에서 슈가 NT 펠렛보다 약간 더 양호한 시험관내(*in vitro*) 용해 성능을 가지기 때문에, 셀렛을 사용하는 NT 펠렛은 슈가보다 더 낮은 RS 코트 두께를 가진다(60 $\mu$ m 대 90 $\mu$ m).

[0253] III. 최적화 연구 #1, 모르핀 설페이트 및 날트렉손 60mg/2.4mg(ALPH-KNT-002)

	PI-1462		PI-1463	
	mg/유닛	퍼센트	mg/유닛	퍼센트
<b>날트렉손 코어</b>				
날트렉손 HCl	2.4	0.96	2.4	0.94
셀렛 (#20-25 메쉬)	67.1	26.8	59.8	23.4
HPC (클루셀 LF)	0.5	0.2	0.5	0.2
시트르산	0.01	0.0040	0.01	0.004
아스코르브산	0.01	0.0040	0.01	0.004
BHA	0.01	0.0040	0.01	0.004
탈크	1.38	0.6	1.57	0.6
소계	71.4	28.5	64.3	25.1
<b>날트렉손 펠렛</b>				
날트렉손 코어	(71.4)	(28.5)	(64.3)	(25.1)
유드라짓 RS PO	19.5	7.8	26	10.2
SLS	0.7	0.3	0.9	0.4
DBS	2	0.8	2.6	1.0
탈크	20	8.0	26.6	10.4
소계	113.6	45.4	120.4	47.1
<b>날트렉손-모르핀 코어</b>				

날트렉손 펠렛	(113.6)	(45.4)	(120.4)	(47.1)
모르핀 설페이트	58.7	23.5	56.3	22.0
염화나트륨	16.6	6.6	16.6	6.5
HPMC, 3cps	13.6	5.4	13.5	5.3
소계	202.5	80.9	206.8	80.8
<b>날트렉손-모르핀 펠렛</b>				
날트렉손-모르핀 코어	(202.5)	(80.9)	(206.8)	(80.8)
에틸셀룰로오스 N50	16	6.4	16.4	6.4
PEG 6000	7.4	3.0	7.6	3.0
유드라짓 L100-55	3.5	1.4	3.6	1.4
DEP	3.3	1.3	3.4	1.3
탈크	17.5	7.0	18	7.0
전체	250.2	100.0	255.8	100.0

- [0255] A. 제조방법 -
- [0256] 1. 클루셀 LF, 시트르산, 아스코르브산 및 부틸히드록시아니솔을 물과 에탄올의 20:80 혼합물 내로 용해시킨다. 날트렉손 HCl과 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0257] 2. 날트렉손 코어를 형성하기 위하여 버스터에서 1의 날트렉손 분산물을 셀렛 위로 뿌린다.
- [0258] 3. 유드라짓 RS, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸테바케이트를 에탄올 내로 용해시킨다. 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0259] 4. 날트렉손 펠렛을 형성하기 위하여 버스터에서 3의 분산물을 2의 날트렉손 코어 위로 뿌린다.
- [0260] 5. 날트렉손 펠렛을 50℃에서 48시간 동안 건조시킨다.
- [0261] 6. 결과로 생기는 펠렛은 PI-1462에 대하여 60 $\mu$ m 및 PI-1463에 대하여 90 $\mu$ m 두께의 유드라짓 RS 코트를 가진다.
- [0262] 7. 염화나트륨과 히프로멜로오스를 물 내로 용해시킨다.
- [0263] 8. 히프로멜로오스를 물과 에탄올의 10:90 혼합물 내로 용해시킨다. 모르핀 설페이트를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0264] 9. 날트렉손-모르핀 코어를 형성하기 위하여, 로터에서 7의 용액, 그 다음 8의 분산물을 5의 날트렉손 펠렛 위로 뿌린다.
- [0265] 10. 에틸셀룰로오스, PEG 6000, 유드라짓 L100-55 및 디에틸프탈레이트를 에탄올 내로 용해시킨다. 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0266] 11. 날트렉손-모르핀 펠렛을 형성하기 위하여 10의 분산물을 9의 날트렉손-모르핀 코어 위로 뿌린다.
- [0267] 12. 캡슐 내에 펠렛을 채운다.
- [0268] B. 시험관내 약물 방출 -
- [0269] 방법 - 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method).
- [0270] - 0.1N HCl에서 1시간, 그 후에 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액에서 72 시간.
- [0271] 결과 - PI-1462에 대하여 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 0%
- [0272] - PI-1463에 대하여 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 0%
- [0273] C. 생체내 연구 -
- [0274] 이것은 절식 조건 하에서 PI-1462 또는 PI-1463의 단일 투여량을 받은 8명의 피실험자 2개의 그룹에서 단일 투

여량, 개방연구(open-label), 1-단계 연구(single-period study)이다. 혈액 시료를 1회분 투여 전 및 투여 후 0.5 내지 168시간 후에 채취하였다. 정량 한도는 날트렉손에 대해서는 4.00pg/mL이고 6-베타-날트렉손에 대해서는 0.250pg/mL이다. 데이터는 도 11-12에 나타내었다.

2. 약동학적(pharmacokinetics) 파라미터의 요약

	6-베타-날트렉손		날트렉손	
	PI-1462	PI-1463	PI-1462	PI-1463
T <sub>max</sub> (hr)	49.52	40.53	42.03	37.75(N=3)
C <sub>max</sub> (pg/mL)	349	285	25.3	35.5
AUC <sub>last</sub> (pg h/mL)	16850	11130	705.1	835.0
AUC <sub>∞</sub> (pg h/mL)	17040	11170	1057(N=4)	1711(N=3)
T <sub>1/2</sub> (hr)	18.18	14.49	14.15(N=4)	8.89(N=3)
경구 용액에 대한 상대적인 생물학적 이용가능성(투여 조정(dose-adjusted))				
C <sub>max</sub> 비율(테스트/용액)	9.46%	7.72%	5.71%	8.02%
AUC <sub>last</sub> 비율(테스트/용액)	54.58%	36.05%	52.67%	62.37%
AUC <sub>∞</sub> 비율(테스트/용액)	53.41%	35.01%	78.95%	119.2%

다른 기재가 없으면, N=8

3. 결론

- 혈장 6-베타-날트렉손 수준은 날트렉손보다 더욱 일관된 생물학적 이용가능성의 증상을 제공한다.
- AUC<sub>∞</sub> 비율에 기초한 상대적인 생물학적 이용가능성에 의해 나타내어지는 바와 같이, 두가지 제형 모두에서 유의한 생체내 방출이 있다. 90 $\mu$ m 코트 두께는 60 $\mu$ m 보다 더 적은 방출이 일어난다. PI-1463(Opt #1)를 PI-1461(POC)과 비교하여, 날트렉손 펠렛의 최상부에 모르핀/NaCl/카디안(Kadian) ER 코트의 코팅은 NT 방출에서 3 배 이상의 증가를 야기한다.
- 연구의 7일 지속 기간은 6-베타-날트렉손이 기준선으로 되돌아가게 한다.
- 종래의 완충 용액 시스템을 사용할 때, NT 방출과 관련하여 시험관내/생체내 상관 관계는 분명하지 않다. 시험관내 용해는 72시간이 지난 후 0% NT 방출을 보이지만, 생체내에서 데이터는 유의한 NT 방출을 나타낸다.

IV. 최적화 연구(Optimization Study) #2 및 #3, 모르핀 설페이트 및 날트렉손 HCl 60mg/2.4mg(20-778-1N 및 20-779-1N)

	PI-1465		PI-1466	
	mg/유닛	퍼센트	mg/유닛	퍼센트
<b>실코팅한 당 구체</b>				
당 구체(#20-25 메쉬)	52.1	16.0	53.1	14.6
에틸셀룰로오스 N50	3.9	1.2	3.98	1.1
마그스테아레이트(Mag Stearate)	1.6	0.5	1.6	0.4
디부틸세베케이트	0.4	0.1	0.4	0.1
탈크	10	3.1	10.27	2.8
소계	68.0	20.9	69.4	19.0
<b>날트렉손 코어</b>				
실코팅한 당 구체	(68.0)	(20.9)	(69.4)	(19.0)
날트렉손 HCl	2.4	0.74	2.4	0.66
HPC (클루셀 LF)	0.5	0.2	0.5	0.1
시트르산	0.01	0.0031	0.01	0.0027
아스코르브산	0.01	0.0031	0.01	0.0027
부틸히드록시안isol	0.01	0.0031	0.01	0.0027

탈크	1.4	0.4	1.43	0.4
소계	72.3	22.3	73.7	20.2
<b>날트렉손 펠렛</b>				
날트렉손 코어	(144.7)	(44.5)	(147.4)	(40.4)
유드라짓 RS P0	25.4	7.8	38.7	10.6
소듐 라우릴 설페이트	0.9	0.3	1.31	0.4
디부틸세베케이트	2.53	0.8	3.87	1.1
탈크	26	8.0	38.7	10.6
소계	199.5	61.4	230.0	63.1
<b>날트렉손-모르핀 코어</b>				
날트렉손 펠렛	(199.5)	(61.4)	(230.0)	(63.1)
모르핀 설페이트	59.3	18.2	59.5	16.3
염화나트륨	17.5	5.4	20.1	5.5
히프로멜로오스2910, 3 cps	14.2	4.4	15.1	4.1
소계	290.5	89.4	324.7	89.0
<b>날트렉손-모르핀 펠렛</b>				
날트렉손-모르핀 코어	(290.5)	(89.4)	(324.7)	(89.0)
에틸셀룰로오스 N50	11.51	3.5	13.1	3.6
폴리에틸렌글리콜 6000	5.3	1.6	6.1	1.7
유드라짓 L100-55	2.1	0.6	2.85	0.8
디에틸프탈레이트	2.4	0.7	2.8	0.8
탈크	13.23	4.1	15.2	4.2
전체	325.0	100.0	364.8	100.0

- [0285] A. 제조방법 -
- [0286] 1. 에틸셀룰로오스 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시키고, 그 다음 탈크와 마그네슘 스테아레이트를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0287] 2. 실코팅한 당 구체(실코트 두께25 $\mu$ m)를 형성하기 위하여 버스터에서 1의 분산물을 당 구체 위로 뿌린다.
- [0288] 3. 클루셀 LF, 시트르산, 아스코르브산 및 부틸히드록시아니솔을 물과 에탄올의 20:80 혼합물 내로 용해시킨다. 날트렉손 HCl과 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0289] 4. 날트렉손 코어를 형성하기 위하여 버스터에서 3의 날트렉손 분산물을 2의 실코팅한 당 구체 위로 뿌린다.
- [0290] 5. 유드라짓 RS, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸테바케이트를 에탄올 내로 용해시킨다. 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0291] 6. 날트렉손 펠렛을 형성하기 위하여 버스터에서 5의 분산물을 4의 날트렉손 코어 위로 뿌린다.
- [0292] 7. 날트렉손 펠렛을 50℃에서 48시간 동안 건조시킨다.
- [0293] 8. 결과로 생기는 펠렛은 PI-1465에 대하여 90 $\mu$ m 및 PI-1466에 대하여 120 $\mu$ m두께의 유드라짓 RS 코트를 가진다.
- [0294] 9. 염화나트륨과 히프로멜로오스를 물 내로 용해시킨다.
- [0295] 10. 히프로멜로오스를 물과 에탄올의 10:90 혼합물 내로 용해시킨다. 모르핀 설페이트를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0296] 11. 날트렉손-모르핀 코어를 형성하기 위하여 로터에서 9의 용액, 그 다음 10의 분산물을 7의 날트렉손 펠렛 위로 뿌린다.
- [0297] 12. 에틸셀룰로오스, PEG 6000, 유드라짓 L100-55 및 디에틸프탈레이트를 에탄올 내로 용해시킨다. 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0298] 13. 날트렉손-모르핀 펠렛을 형성하기 위하여 12의 분산물을 11의 날트렉손-모르핀 코어 위로 뿌린다.

14. 캡슐 내에 펠릿을 채운다.

B. 시험관내 약물 방출 -

1. 방법 - 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method)

- 0.1N HCl에서 1시간, 그 후에 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액에서 72 시간.

결과 - PI-1465에 대하여 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 1%

- PI-1466에 대하여 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 0%

2. 방법 - 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method)

- 0.2% 트리톤(Triton) X-100/0.2% 아세트산나트륨/0.002N HCl, pH 5.5에서 72시간

- 데이터는 도 13에 나타내었다.

C. 생체내 연구 #1

이것은 절식 조건 하에서 PI-1465 또는 PI-1466의 단일 투여량을 받은 8명의 피실험자 2개의 그룹에서 단일 투여량, 개방연구(open-label), 1-단계 연구(single-period study)이다. 혈액 시료를 1회분 투여 전 및 투여 후 0.5 내지 168시간 후에 채취하였다. 정량 한도는 날트렉손에 대해서는 4.00pg/mL이고 6-베타-날트렉손에 대해서는 0.250pg/mL이다. 데이터는 도 14-15에 나타내었다.

2. 약동학적(pharmacokinetics) 파라미터의 요약

	6-베타-날트렉손		날트렉손	
	PI-1465	PI-1466	PI-1465	PI-1466
T <sub>max</sub> (hr)	58.51	79.50	50.30(N=7)	45.17(N=3)
C <sub>max</sub> (pg/mL)	1060	72.6	139.3	46.2
AUC <sub>last</sub> (pg h/mL)	54693	23473	3713	744
AUC <sub>∞</sub> (pg h/mL)	56260	23940	7213(N=4)	5943(N=2)
T <sub>1/2</sub> (hr)	20.90	15.09	16.47(N=4)	34.10(N=2)
경구 용액에 대한 상대적인 생물학적 이용가능성(투여 조정(dose-adjusted))				
C <sub>max</sub> 비율(테스트/용액)	4.31%	1.97%	4.72%	1.57%
AUC <sub>last</sub> 비율(테스트/용액)	26.58%	11.41%	41.60%	8.34%
AUC <sub>∞</sub> 비율(테스트/용액)	26.45%	11.26%	75.38%	62.11%

다른 기재가 없으면, N=8

3. 결론

a. 용해 매질에 계면활성제의 존재(제2 시험관내 약물 방출 방법)는 완충 용액 단독(제1 시험관내 약물 방출 방법)보다는 더 양호한 시험관-생체내 상관관계를 제공한다.

b. 카디안 NT 펠릿(날트렉손 펠릿의 최상부의 NaCl/모르핀/카디안 ER 코트의 추가적인 층형성)은 날트렉손 펠릿 단독보다는 더 높은 생체내 날트렉손 방출을 가졌다. 실코트를 함유하는 PI-1465 및 실코트(90 $\mu$ m)이 없는 POC로부터의 PI-1460으로서 동일한 날트렉손 펠릿 코트 두께는 5배 이상의 날트렉손 방출을 가졌다. 날트렉손 펠릿 코트 두께에서 120 $\mu$ m(PI-1466)까지의 증가조차도 2배의 날트렉손 방출을 보였다.



[0316] D. 생체내 연구 #2

[0317] 이것은 절식 조건 또는 급식 조건 하에서 PI-1465 또는 PI-1466의 단일 투여량을 받은 4명의 건강한 피실험자 4개의 그룹에서 단일 투여량, 개방연구(open-label), 1-단계 연구(single-period study)이다. 혈액 시료를 1회 분 투여 전 및 투여 후 0.5 내지 168시간 후에 채취하였다. 정량 한도는 날트렉손에 대해서는 4.00pg/mL이고 6-베타-날트렉솔에 대해서는 0.250pg/mL이다. 데이터는 도 16-17에 나타내었다.

[0318] 1. 약동학적(pharmacokinetic) 파라미터의 요약

[0319] a. 날트렉손

	PI-1465		PI-1466	
	절식	급식	절식	급식
T <sub>max</sub> (hr)	72.00	26.67(N=3)	60.00(N=2)	32.00(N=3)
C <sub>max</sub> (pg/mL)	107.3	279.3	35.73	262
AUC <sub>last</sub> (pg <sup>*</sup> h/mL)	2825	4135	1319	4611
AUC <sub>∞</sub> (pg <sup>*</sup> h/mL)	3593(N=1)	6787(N=2)	3651(N=2)	-
T <sub>1/2</sub> (hr)	15.26(N=1)	20.98(N=2)	24.75(N=2)	-
경구 용액에 대한 상대적인 생물학적 이용가능성(투여 조정(dose-adjusted))				
C <sub>max</sub> 비율(테스트/용액)	3.64%	9.47%	1.21%	8.89%
AUC <sub>last</sub> 비율(테스트/용액)	31.65%	46.33%	14.78%	51.66%
AUC <sub>∞</sub> 비율(테스트/용액)	37.55%	70.93%	38.15%	-

[0321] 다른 기제가 없으면, N=4

[0322] b. 6-베타-날트렉솔 수준

	PI-1465		PI-1466	
	절식	급식	절식	급식
T <sub>max</sub> (hr)	69.00	29.00	69.00	36.00
C <sub>max</sub> (pg/mL)	1280	3787	873	2680
AUC <sub>last</sub> (pg <sup>*</sup> h/mL)	53307	120400	47140	78533
AUC <sub>∞</sub> (pg <sup>*</sup> h/mL)	53547	122533	47920	78867
T <sub>1/2</sub> (hr)	19.21	18.17	20.69	20.19
경구 용액에 대한 상대적인 생물학적 이용가능성				
C <sub>max</sub> 비율(테스트/용액)	5.20%	15.39%	3.55%	10.89%
AUC <sub>last</sub> 비율(테스트/용액)	25.90%	58.50%	22.91%	38.16%
AUC <sub>∞</sub> 비율(테스트/용액)	25.17%	57.61%	22.53%	37.08%

[0324] 다른 기제가 없으면, N=4

[0325] 2. 결론

[0326] a. 래그타임이 감소되었고 NT 방출이 식품의 존재 하에서 증가된 점에 유의한 식품 효과가 있다. 식품의 존재 하에서 PI-1465에 대하여 NT 방출에서 2배의 증가 및 PI-1466에 대하여 1.5배의 증가가 있다.

[0327] b. 몇몇 피실험자 그룹 변화성이 있다. 절식 조건에 대하여 비록 동일한 제품이 사용되었더라도, 생체내 연구 #1 및 #2 모두에서 PI-1466을 비교하여 AUC에서 2배 차이가 있었다. PI-1465에 대하여, AUC는 두 연구 간에 유사하였다.

[0328] V. 최적화 연구 #4, 모르핀 설페이트 및 날트렉손 HCl 60mg/4.8mg(20-780-1N)

[0329]

	PI-1495		PI-1496	
	mg/유닛	퍼센트	mg/유닛	퍼센트
<b>실코팅한 당 구체</b>				
당 구체(#25-30 메쉬)	37.2	11.7	37.1	11.9
에틸셀룰로오스 N50	6.2	1.9	6.2	2.0
마그스테아레이트(Mag Stearate)	2.5	0.8	2.5	0.8
DBS	0.6	0.2	0.6	0.2
탈크	15.5	4.9	15.5	5.0
소계	62.0	19.4	61.9	19.9
<b>날트렉손 코어</b>				
실코팅한 당 구체	(62.0)	(19.4)	(61.9)	(19.9)
날트렉손 HCl	4.8	1.50	4.8	1.54
HPC (클루셀 LF)	0.9	0.3	0.9	0.3
아스코르브산	0.5	0.2	0.5	0.2
탈크	2.27	0.7	2.24	0.7
소계	70.5	22.1	70.3	22.6
<b>날트렉손 펠렛</b>				
날트렉손 코어	(70.5)	(22.1)	(70.3)	(22.6)
유드라짓 RS P0	53.3	16.7	53.3	17.1
SLS	1.8	0.6	1.8	0.6
DBS	5.36	1.7	5.36	1.7
탈크	52.1	16.3	52.1	16.8
소계	183.0	57.4	182.9	58.8
<b>날트렉손-모르핀 코어</b>				
날트렉손 펠렛	(183.0)	(57.4)	(182.9)	(58.8)
모르핀 설페이트	59.9	18.8	59.7	19.2
염화나트륨	11.2	3.5		
HPC (클루셀 LF)	7.3	2.3	4.76	1.5
HPMC, 3 cps			7.6	2.4
소계	261.4	82.0	255.0	82.0
<b>날트렉손-모르핀 펠렛</b>				
날트렉손-모르핀 코어	(261.4)	(82.0)	(255.0)	(82.0)
에틸셀룰로오스 N50	19.81	6.2	19.31	6.2
PEG 6000	9.16	2.9	8.9	2.9
유드라짓 L100-55	4.3	1.3	4.2	1.4
DEP	4.12	1.3	4	1.3
탈크	20.13	6.3	19.62	6.3
전체	319.0	100.0	311.0	100.0

[0330]

A. 제조방법 -

[0331]

1. 에틸셀룰로오스 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시키고, 그 다음 탈크와 마그네슘 스테아레이트를 상기 용액 내로 분산시킨다.

[0332]

2. 실코팅한 당 구체(실코트 50 $\mu$ m)를 형성하기 위하여 버스터에서 1의 분산물을 당 구체 위로 뿌린다.

[0333]

3. 클루셀 LF 및 아스코르브산을 물과 에탄올의 20:80 혼합물 내로 용해시킨다. 날트렉손 HCl과 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.

[0334]

4. 날트렉손 코어를 형성하기 위하여 버스터에서 3의 날트렉손 분산물을 2의 실코팅한 당 구체 위로 뿌린다.

[0335]

5. 유드라짓 RS, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸테바케이트를 에탄올 내로 용해시킨다. 탈크를 상기 용액 내로

분산시킨다.

6. 날트렉손 펠렛을 형성하기 위하여 버스터에서 5의 분산물을 4의 날트렉손 코어 위로 뿌린다.
7. 날트렉손 펠렛을 50℃에서 48시간 동안 건조시킨다.
8. 결과로 생기는 펠렛은 PI-1495 및 PI-1496 둘 다에 대하여 150 $\mu$ m 두께의 유드라짓 RS 코트를 가진다.
9. (PI-1495에 대하여만) 염화나트륨과 히프로멜로오스를 물 내로 용해시킨다.
10. 히프로멜로오스를 물과 에탄올의 10:90 혼합물 내로 용해시킨다. 모르핀 설페이트를 상기 용액 내로 분산시킨다.
11. (PI-1495에 대하여만) 날트렉손-모르핀 코어를 형성하기 위하여 로터에서 9의 용액, 그 다음 10의 분산물을 7의 날트렉손 펠렛 위로 뿌린다.
12. (PI-1496에 대하여만) 날트렉손-모르핀 코어를 형성하기 위하여 로터에서 10의 분산물을 7의 날트렉손 펠렛 위로 뿌린다.
13. 에틸셀룰로오스, PEG 6000, 유드라짓 L100-55 및 디에틸프탈레이트를 에탄올 내로 용해시킨다. 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
14. 날트렉손-모르핀 펠렛을 형성하기 위하여 12의 분산물을 11 또는 12의 날트렉손-모르핀 코어 위로 뿌린다.
15. 캡슐 내에 펠렛을 채운다.

#### B. 시험관내 약물 방출 -

1. 방법 - 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method)
  - 0.1N HCl에서 1시간, 그 후에 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액에서 72 시간.
- 결과 - PI-1495에 대하여 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 0%
- PI-1496에 대하여 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 0%

2. 방법 - 37℃, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method)
  - 0.2% 트리톤(Triton) X-100/0.2% 아세트산나트륨/0.002N HCl, pH 5.5에서 72시간
- 결과 - PI-1495에 대하여 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 0%
- PI-1496에 대하여 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 0%

#### C. 생체내 연구

이것은 PI-1495 또는 PI-1496의 단일 투여량을 받은 8명의 피실험자 2개의 그룹에서 단일 투여량, 개방연구(open-label), 1-단계 연구(single-period study)이다. 각각의 피실험자는 절식 및 급식 조건 하에서 무작위화 스케줄에 기초한 정해진 처치 순서를 받았다. 혈액 시료를 1회분 투여 전 및 투여 후 0.5 내지 168시간 후에 채취하였다. 정량 한도는 날트렉손에 대해서는 4.00pg/mL이고 6-베타-날트렉솔에 대해서는 0.250pg/mL이다. 데이터는 도 18-19에 나타내었다.

#### 2. 약동학적(pharmacokinetic) 파라미터의 요약

##### a. 날트렉손

	PI-1495		PI-1496	
	절식	급식	절식	급식
Tmax(hr)	54.00(N=2)	14.34(N=3)	55.20(N=5)	41.60(N=5)

C <sub>max</sub> (pg/mL)	8.53	6.32(N=7)	24.23(N=7)	45.67(N=7)
AUC <sub>last</sub> (pg <sup>*</sup> h/mL)	100.8	75.9(N=7)	500.6(N=7)	1265(N=7)
AUC <sub>∞</sub> (pg <sup>*</sup> h/mL)	-	-	2105.3(N=2)	3737(N=2)
T <sub>1/2</sub> (hr)	-	-	44.56(N=2)	33.17(N=2)
경구 용액에 대한 상대적인 생물학적 이용가능성(투여 조정(dose-adjusted))				
C <sub>max</sub> 비율(테스트/용액)	0.29%	0.21%	0.82%	1.55%
AUC <sub>last</sub> 비율(테스트/용액)	1.13%	0.85%	5.61%	14.17%
AUC <sub>∞</sub> 비율(테스트/용액)	-	-	22.0%	39.1%

[0360] 다른 기재가 없으면, N=8

[0361] b. 6-베타-나트렉솔 수준

	PI-1495		PI-1496	
	절식	급식	절식	급식
T <sub>max</sub> (hr)	69.00	41.44(N=7)	70.51	67.63
C <sub>max</sub> (pg/mL)	116.3	151.7(N=7)	303.3	656.7
AUC <sub>last</sub> (pg <sup>*</sup> h/mL)	5043	7332(N=7)	14653	27503
AUC <sub>∞</sub> (pg <sup>*</sup> h/mL)	5607	8449(N=6)	14930	27827
T <sub>1/2</sub> (hr)	20.97	16.69(N=7)	16.29	22.59
경구 용액에 대한 상대적인 생물학적 이용가능성(투여 조정(dose-adjusted))				
C <sub>max</sub> 비율(테스트/용액)	0.47%	0.62%	1.23%	2.67%
AUC <sub>last</sub> 비율(테스트/용액)	2.45%	3.45%	7.12%	13.36%
AUC <sub>∞</sub> 비율(테스트/용액)	2.64%	3.97%	7.02%	13.08%

[0363] 다른 기재가 없으면, N=8

[0364] 3. 결론

[0365] a. 150 $\mu$ m의 날트렉손 펠렛 코트 두께를 가지는 카디안 NT 펠렛은 90 $\mu$ m 코트 두께를 가지는 NT 펠렛으로서 유사한 날트렉손 방출을 가졌다. 이 유사한 NT 방출은 또한 카디안 NT 펠렛에 사용되는 당 구체 위에서 50 $\mu$ m 실코트의 존재에서 기인할 수도 있다.

[0366] b. 절식(>97%) 및 급식 상태(>96%)에서 모두, 유의한 NT 봉쇄가 관찰되었다.

[0367] c. 시험관내 결과와 일관되게, 날트렉손 펠렛 코트(PI-1495) 바로 위에 염화나트륨을 함유하는 카디안 NT 펠렛은 염화나트륨이 없는 카디안 NT 펠렛(PI-1496)과 비교하여 절반의 날트렉손 방출을 가졌다.

[0368] d. 또한 식품 효과가 관찰되었다. 래그타임이 유의하게 감소되었다.

[0369] VI. 최적화 연구 #5, 모르핀 설페이트 및 날트렉손 HCl 60mg/2.4mg(20-903-AU)

	PI-1510	
	mg/유닛	퍼센트
<u>실코팅한 당 구체</u>		
당 구체(#25-30 메쉬)	39.9	12.2
에틸셀룰로오스 N50	6.5	2.0
마그스테아레이트(Mag Stearate)	2.6	0.8
DBS	0.7	0.2
탈크	16.7	5.1
소계	66.4	20.3

<b>날트렉손 코어</b>		
실코팅한 당 구체	(66.4)	(20.3)
<b>날트렉손 HCl</b>	2.4	<b>0.73</b>
HPC (클루셀 LF)	0.5	0.1
아스코르브산	0.2	0.1
탈크	1.1	0.4
소계	70.6	21.6
<b>날트렉손 펠렛</b>		
날트렉손 코어	(70.6)	(21.6)
유드라짓 RS PO	53.0	16.2
SLS	1.8	0.6
DBS	5.3	1.6
탈크	53.0	16.2
소계	183.7	56.2
<b>날트렉손-모르핀 코어</b>		
날트렉손 펠렛	(183.7)	(56.2)
<b>모르핀 설페이트</b>	60.1	<b>18.4</b>
염화나트륨	12.5	3.8
HPC (클루셀 LF)	6.2	1.9
소계	262.4	80.2
<b>날트렉손-모르핀 펠렛</b>		
날트렉손-모르핀 코어	(262.4)	(80.2)
에틸셀룰로오스 N50	22.9	7.0
PEG 6000	10.6	3.2
유드라짓 L100-55	5.0	1.5
DEP	4.7	1.5
탈크	21.5	6.6
<b>전체</b>	<b>327.1</b>	<b>100.0</b>

- [0371] B. 제조방법 -
- [0372] 1. 에틸셀룰로오스 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시키고, 그 다음 탈크와 마그네슘 스테아레이트를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0373] 2. 실코팅한 당 구체(실코트 50 $\mu$ m)를 형성하기 위하여 버스터에서 1의 분산물을 당 구체 위로 뿌린다.
- [0374] 3. 클루셀 LF 및 아스코르브산을 물과 에탄올의 20:80 혼합물 내로 용해시킨다. 날트렉손 HCl과 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0375] 4. 날트렉손 코어를 형성하기 위하여 버스터에서 3의 날트렉손 분산물을 2의 실코팅한 당 구체 위로 뿌린다.
- [0376] 5. 유드라짓 RS, 소듐 라우릴 설페이트 및 디부틸세바케이트를 에탄올 내로 용해시킨다. 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0377] 6. 날트렉손 펠렛을 형성하기 위하여 버스터에서 5의 분산물을 4의 날트렉손 코어 위로 뿌린다.
- [0378] 7. 날트렉손 펠렛을 50℃에서 48시간 동안 건조시킨다.
- [0379] 8. 결과로 생기는 펠렛은 150 $\mu$ m두께의 유드라짓 RS 코트를 가진다.
- [0380] 9. 염화나트륨과 히프로멜로오스를 물 내로 용해시킨다.
- [0381] 10. 히프로멜로오스를 물과 에탄올의 10:90 혼합물 내로 용해시킨다. 모르핀 설페이트를 상기 용액 내로 분산시킨다.
- [0382] 11. 날트렉손-모르핀 코어를 형성하기 위하여 로터에서 9의 용액, 그 다음 10의 분산물을 7의 날트렉손 펠렛 위로 뿌린다.

12. 에틸셀룰로오스, PEG 6000, 유드라짓 L100-55 및 디에틸프탈레이트를 에탄올 내로 용해시킨다. 탈크를 상기 용액 내로 분산시킨다.

13. 나트렉손-모르핀 펠렛을 형성하기 위하여 12의 분산물을 11 또는 12의 나트렉손-모르핀 코어 위로 뿌린다.

14. 캡슐 내에 펠렛을 채운다.

#### B. 시험관내 약물 방출 -

1. 방법 - 37°C, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method)

- 0.1N HCl에서 1시간, 그 후에 0.05M pH 7.5 포스페이트 완충 용액에서 72 시간.

결과 - 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 0%

2. 방법 - 37°C, 100rpm에서 USP 패들법(USP paddle method)

- 0.2% 트리톤(Triton) X-100/0.2% 아세트산나트륨/0.002N HCl, pH 5.5에서 72시간

결과 - 73시간에서 방출된 NT 의 퍼센트 = 0%

#### C. 생체내 연구

이것은 연구 단계 1(Study Period 1) 동안 절식 또는 급식 상태 및 연구단계 2(Study Period 2) 동안 교대로 절식 또는 급식 상태 하에서 PI-1510의 단일 투여량을 무작위로 받은 8명의 피실험자에서 단일 투여량, 개방연구(open-label), 2-단계 연구(two period study)이다. 혈액 시료를 1회분 투여 전 및 투여 후 0.5 내지 168시간 후에 채취하였다. 정량 한도는 나트렉손에 대해서는 4.00pg/mL이고 6-베타-나트렉솔에 대해서는 0.250pg/mL이다. 데이터는 **도 20 및 21**에 나타내었다.

#### 2. 약동학적(pharmacokinetic) 파라미터의 요약

##### a. 6-베타-나트렉솔 수준

	PI-1510	
	절식	급식
Tmax(hr)	45.00(N=6)	57.29(N=7)
Cmax(pg/mL)	16.1	25.0
AUC <sub>last</sub> (pg <sup>*</sup> h/mL)	609.2	1057
AUC <sub>∞</sub> (pg <sup>*</sup> h/mL)	1233	1431(N=6)
T1/2(hr)	17.36	17.48(N=6)
경구 용액에 대한 상대적인 생물학적 이용가능성(투여 조정(dose-adjusted))		
Cmax 비율(테스트/용액)	0.44%	0.68%
AUC <sub>last</sub> 비율(테스트/용액)	1.97%	3.42%
AUC <sub>∞</sub> 비율(테스트/용액)	3.86%	4.49%

다른 기재가 없으면, N=8

#### 3. 결론

a. PI-1510과 PI-1495는 유사하다. 펠렛에 넣은 나트렉손에서의 감소(PI-1495에서 1.5%에서 PI-1510에서 0.7%)는 NT 방출에 영향을 미치는 것으로 보이지 않는다.



[0403] b. 절식(>96%) 및 급식 상태(>95%)에서 모두, 유의한 NT 봉쇄가 관찰되었다.

[0404] c. 관찰된 식품 효과는 전체 NT 방출의 관점에서 크지 않다. 그러나, 레그타임은 식품의 존재 하에서 유의하게 감소되었다. 방출 복합피크를 가지는 피실험자가 있었다.

[0405] **VII. 모든 생체내 연구로부터 NT 방출의 요약**

[0406] BA (C<sub>max</sub>) = C<sub>max</sub>에 기초한 상대적인 생물학적 이용가능성 = C<sub>max</sub> (NT 용액)에 대한 C<sub>max</sub> (NT/KNT 펠렛)의 투여 조정된 비율

[0407] BA (AUC<sub>last</sub>) = AUC<sub>last</sub>에 기초한 상대적인 생물학적 이용가능성 = AU에 대한 AUC<sub>last</sub> (NT/KNT 펠렛)의 투여 조정된 비율

[0408] BA (AUC<sub>inf</sub>) = AUC<sub>inf</sub>에 기초한 상대적인 생물학적 이용가능성 = AUC<sub>inf</sub> (NT/KNT 펠렛)의 투여 조정된 비율

[0409] 전체 생체내 누적 NT 방출은 6-베타-나트렉술 혈장 수준으로부터의 BA (AUC<sub>inf</sub>) 계산으로부터 외삽법에 의해 추정될 수 있다.

[0410]

	BA (C <sub>max</sub> ) (%)	BA (AUC <sub>last</sub> ) (%)	BA (AUC <sub>inf</sub> ) (%)
<b>POC</b>			
<b>PI-1460 절식</b>			
Avg ± SD	1.2 ± 0.9	5.1 ± 3.1	
범위	0.32 - 2.99	1.92 - 10.65	
<b>PI-1461 절식</b>			
Avg ± SD	3.1 ± 2.4	15.8 ± 11.9	
범위	0.7 - 10.3	2.8 - 49.2	
<b>OPTIM. #1</b>			
<b>PI-1462 절식</b>			
Avg ± SD	9.5 ± 2.8	54.6 ± 21.0	53.4 ± 20.6
범위	5.7 - 13.0	26.3 - 86.3	25.6 - 84.4
<b>PI-1463 절식</b>			
Avg ± SD	7.7 ± 3.7	36.1 ± 18.2	35.0 ± 17.7
범위	0.8 - 12.4	3.9 - 59.2	3.8 - 57.3
<b>OPTIM. #2 및 #3</b>			
<b>PI-1465</b>			
<b>절식 1</b>			
Avg ± SD	4.3 ± 6.2	26.6 ± 35.4	26.4 ± 35.0
범위	0.1 - 18.6	0.1 - 111.6	0.1 - 110.5
<b>절식 2</b>			
Avg ± SD	5.2 ± 3.9	25.9 ± 15.7	25.2 ± 15.2
범위	1.8 - 10.5	9.6 - 41.5	9.4 - 40.2
<b>급식</b>			
Avg ± SD	15.4 ± 12.5	58.5 ± 34.6	57.6 ± 34.4
범위	1.4 - 31.2	11.9 - 90.6	11.5 - 90.6

[0411]

	BA (Cmax) (%)	BA (AUC last) (%)	BA (AUC inf) (%)
<b>OPTIM. #2 및 #3</b>			
<b>PI-1466</b>			
절식 1			
Avg ± SD	2.0 ± 2.3	11.4 ± 11.8	11.3 ± 11.4
범위	0.2 - 5.9	1.1 - 30.0	11.1 - 29.1
절식 2			
Avg ± SD	3.6 ± 3.9	22.9 ± 25.6	22.5 ± 24.9
범위	0.5 - 8.6	1.8 - 57.4	1.8 - 56.1
급식			
Avg ± SD	10.9 ± 12.7	38.2 ± 40.0	37.1 ± 38.9
범위	0.3 - 28.5	1.7 - 90.3	1.6 - 87.7
<b>OPTIM. #4</b>			
<b>PI-1495</b>			
절식			
Avg ± SD	0.5 ± 0.5	2.5 ± 2.3	2.6 ± 2.4
범위	0.1 - 1.4	5.9 - 0.3	0.3 - 5.7
급식			
Avg ± SD	3.0 ± 6.7	10.2 ± 19.4	11.3 ± 20.0
범위	0.1 - 19.4	0.2 - 57.0	0.2 - 55.4
급식(-피실험자 1)			
Avg ± SD	0.6 ± 0.9	3.6 ± 4.9	4.0 ± 5.0
범위	0.1 - 2.5	0.2 - 13.8	0.2 - 13.4
<b>PI-1496</b>			
절식			
Avg ± SD	1.2 ± 0.9	7.1 ± 4.6	7.0 ± 4.6
범위	0.1 - 2.7	0.6 - 14.2	0.6 - 14.5
급식			
Avg ± SD	2.7 ± 2.9	13.4 ± 12.6	13.1 ± 12.3
범위	0.1 - 7.6	0.1 - 31.6	0.4 - 30.7
<b>OPTIM. #5</b>			
<b>PI-1510</b>			
절식			
Avg	0.4	2.0	3.9
급식			
Avg	0.7	3.4	4.5

[0412]

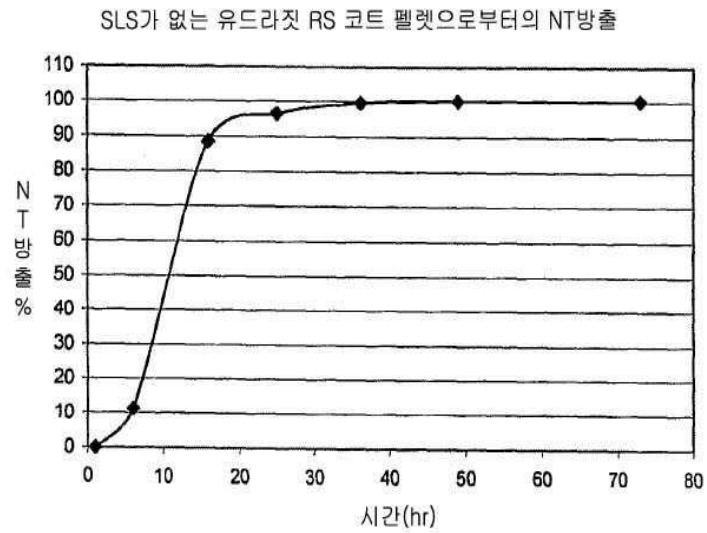
본 발명은 바람직한 구현예의 관점에서 기술되었지만, 당업자에게 변화 및 변경이 일어날 것임이 이해된다. 따라서, 첨부된 청구항은 청구된 발명의 범위 내에서 일어나는 모든 상당한 변화를 포함하는 것으로 의도된다.

**도면의 간단한 설명**

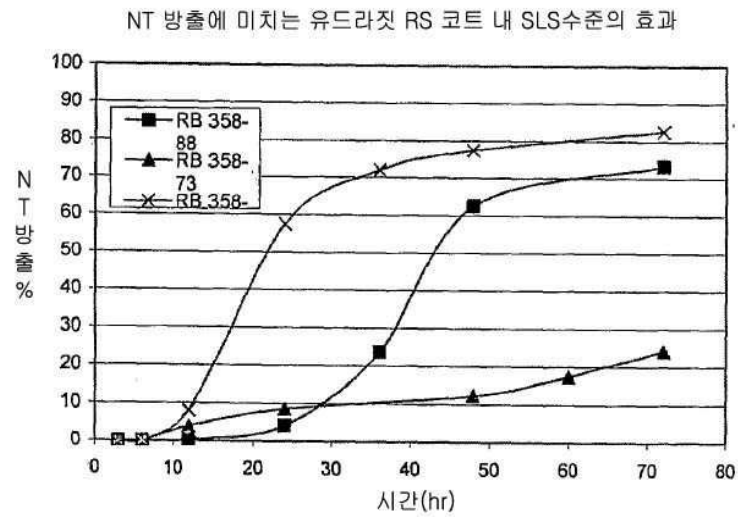
- [0121] 도 1은 SLS가 없는 유드라짓®RS-코팅된 펠릿으로부터의 날트렉손(NT) 방출.
- [0122] 도 2는 날트렉손(NT) 방출에 미치는 유드라짓®RS 코트 내의 SLS 수준의 효과.
- [0123] 도 3. 날트렉손(NT) 방출에 미치는 유드라짓®RS 코트 내의 SLS 수준의 효과.
- [0124] 도 4는 날트렉손(NT) 방출에 미치는 유드라짓®RS 코트 내의 탈크 수준의 효과.
- [0125] 도 5는 26% (v/v) 탈크에서 날트렉손 용해 프로파일 vs. 유드라짓®RS 중화.
- [0126] 도 6은 41% 유드라짓®RS 중화에서 날트렉손 용해 프로파일 vs. 탈크 수준.
- [0127] 도 7은 날트렉손(NTX) 용액에 대한 혈장 날트렉손 수준.
- [0128] 도 8은 날트렉손(NTX) 용액에 대한 혈장 6-베타-날트렉솔 수준.
- [0129] 도 9는 PI-1460 및 PI-1461에 대한 혈장 날트렉손 수준.
- [0130] 도 10은 PI-1460 및 PI-1461에 대한 혈장 6-베타-날트렉솔 수준.
- [0131] 도 11은 PI-1462 및 PI-1463에 대한 혈장 날트렉손 수준.
- [0132] 도 12는 PI-1462 및 PI-1463에 대한 혈장 6-베타-날트렉솔 수준.
- [0133] 도 13은 PI-1465 및 PI-1466에 대한 날트렉손(NT) 방출 퍼센트.
- [0134] 도 14는 PI-1465 및 PI-1466에 대한 혈장 날트렉손 수준.
- [0135] 도 15는 PI-1465 및 PI-1466에 대한 혈장 6-베타-날트렉솔 수준.
- [0136] 도 16은 PI-1465 및 PI-1466에 대한 혈장 날트렉손 수준(절식 및 급식).
- [0137] 도 17은 PI-1465 및 PI-1466에 대한 혈장 6-베타-날트렉솔 수준(절식 및 급식).
- [0138] 도 18은 PI-1495 및 PI-1496에 대한 혈장 날트렉손 수준(절식 및 급식).
- [0139] 도 19는 PI-1495 및 PI-1496에 대한 혈장 6-베타-날트렉솔 수준(절식 및 급식).
- [0140] 도 20은 PI-1510에 대한 혈장 날트렉손 수준(절식 및 급식).
- [0141] 도 21은 PI-1510에 대한 혈장 6-베타-날트렉솔 수준(절식 및 급식).
- [0142] 도 22A 및 B는 다층 날트렉손-모르핀 약제학적 조성물의 대표적인 제조 방법.

도면

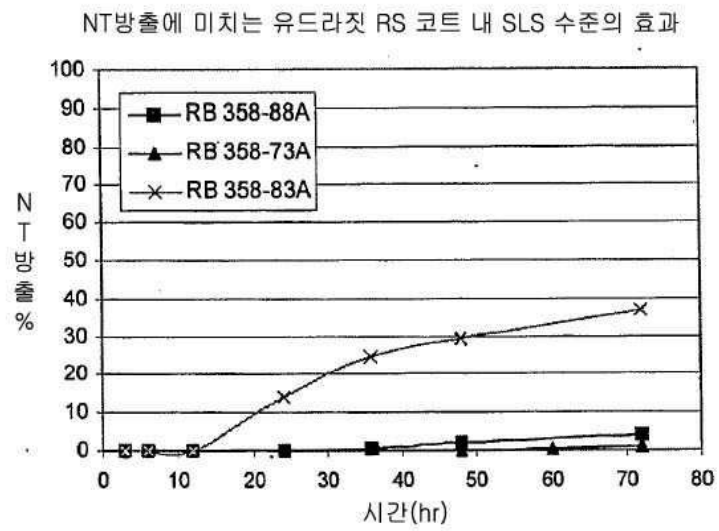
도면1



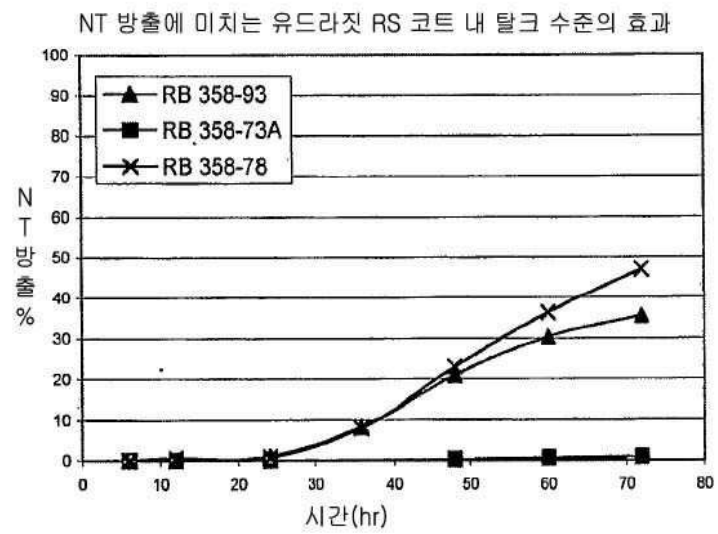
도면2



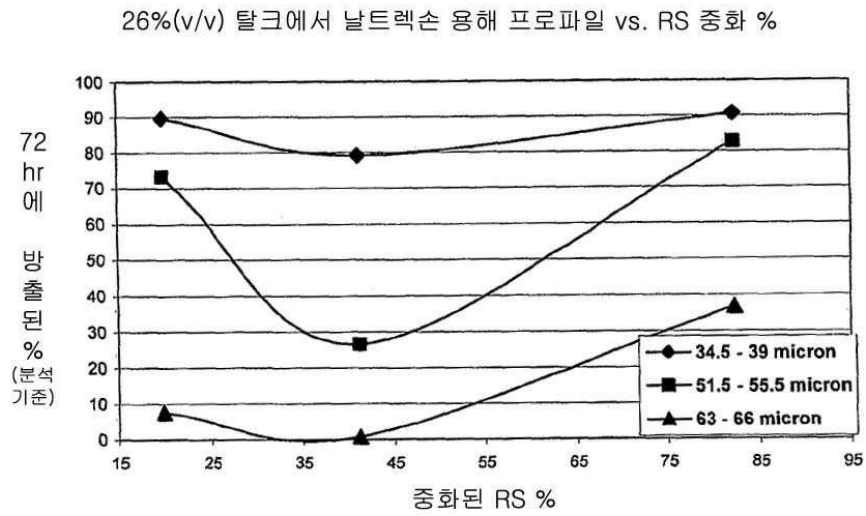
도면3



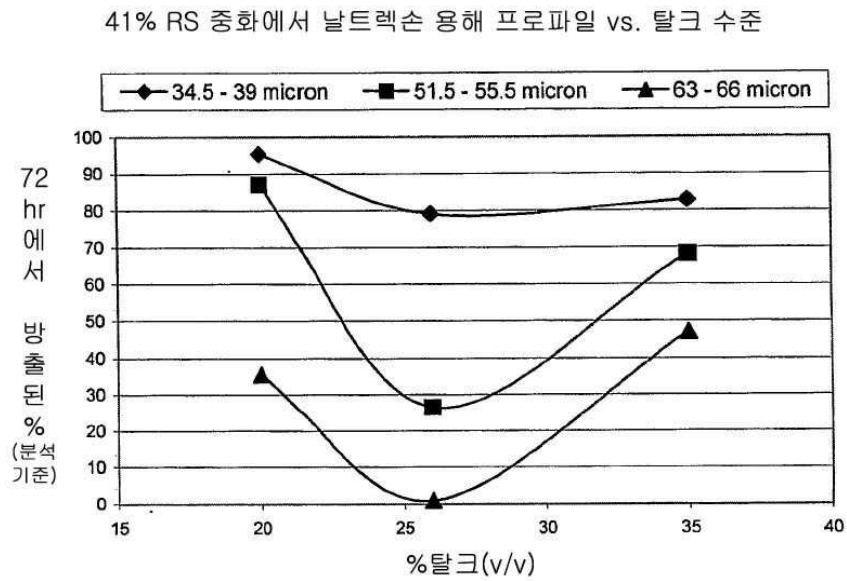
도면4



도면5

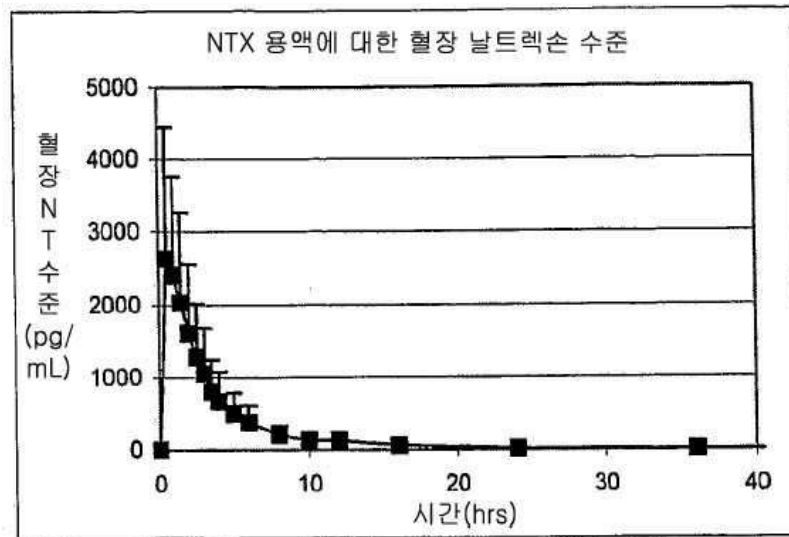


도면6

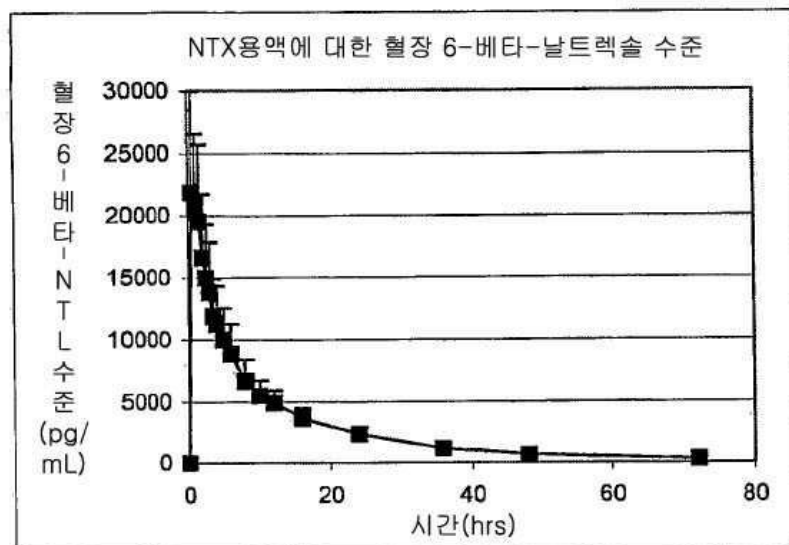




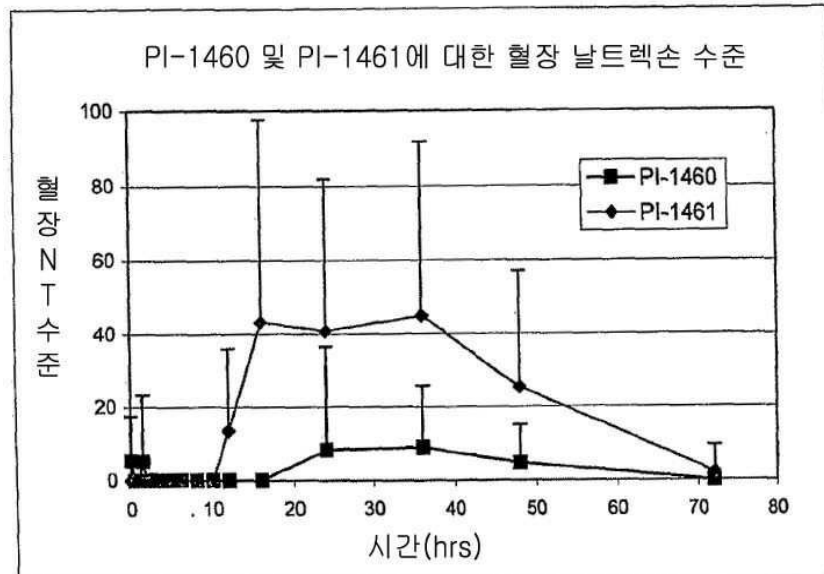
도면7



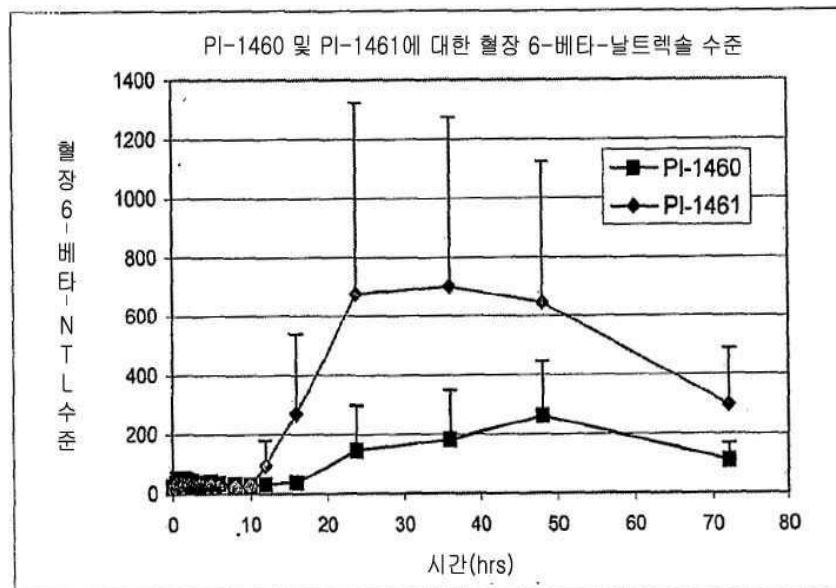
도면8



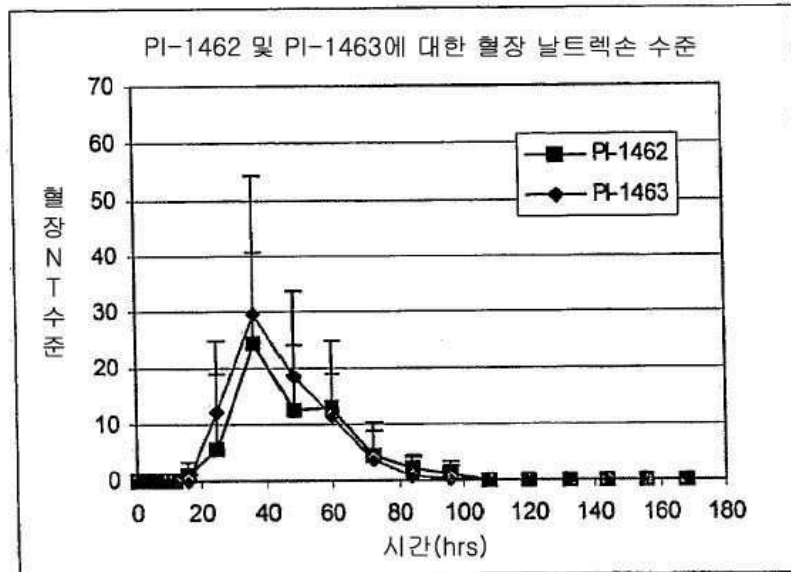
도면9



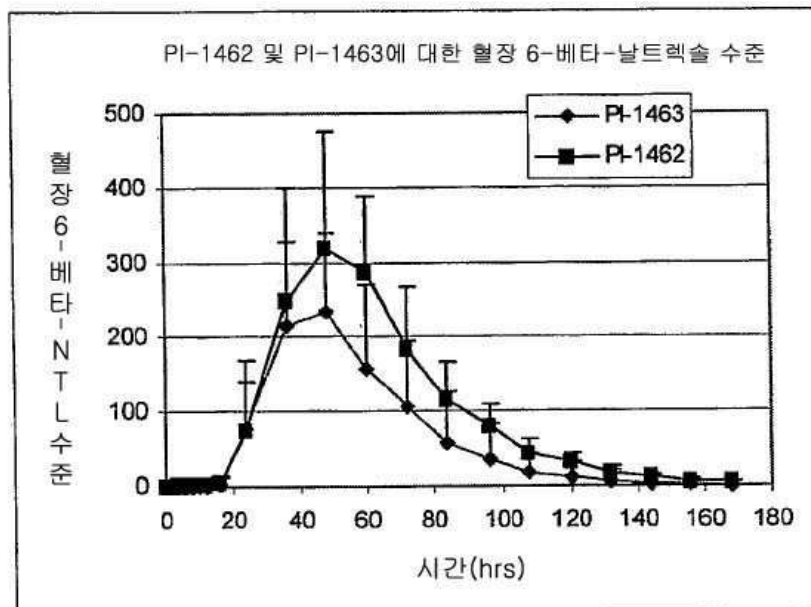
도면10



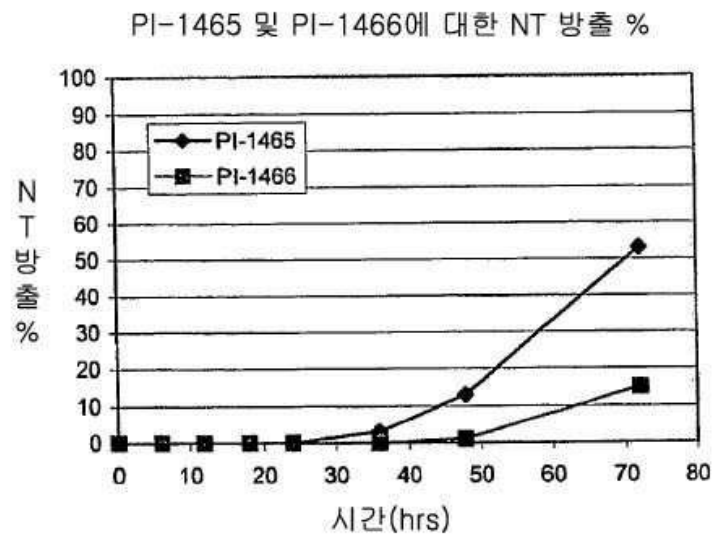
도면11



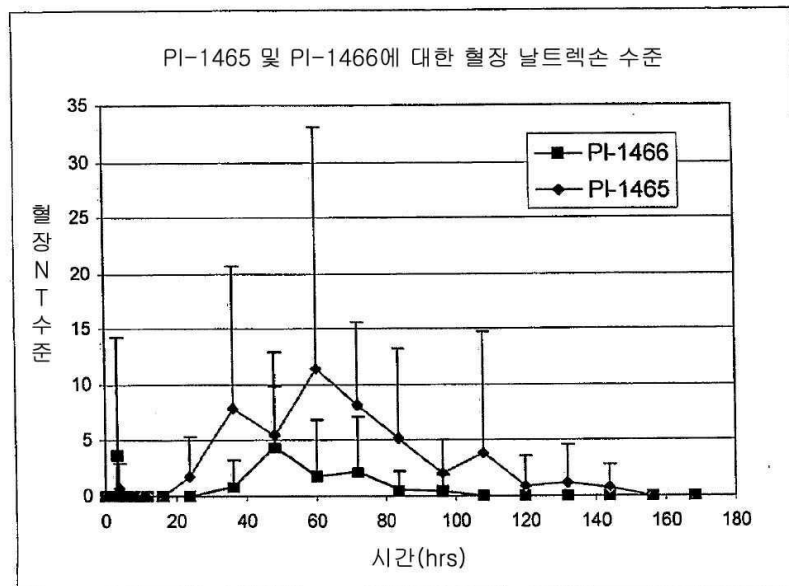
도면12



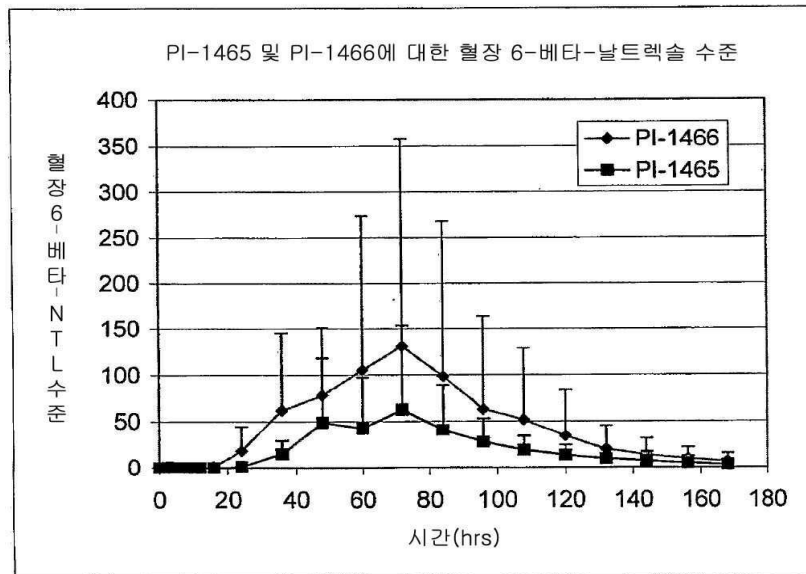
도면13



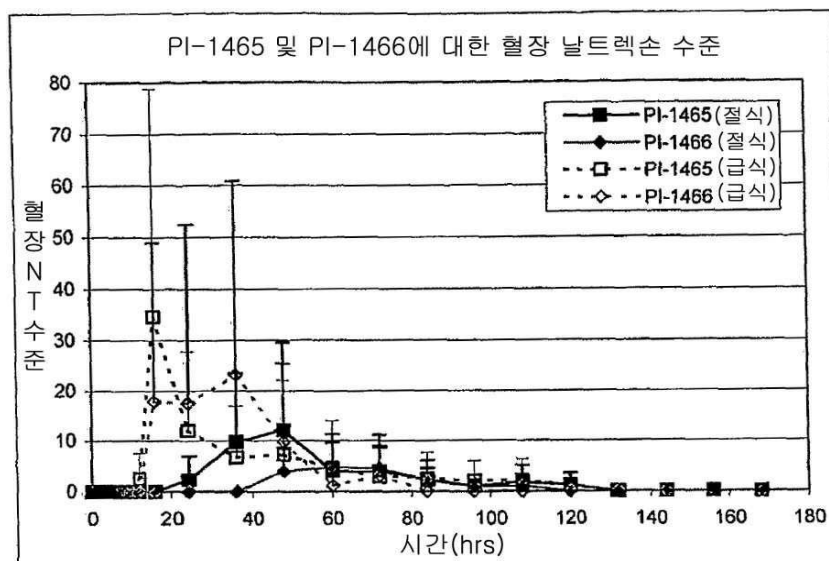
도면14



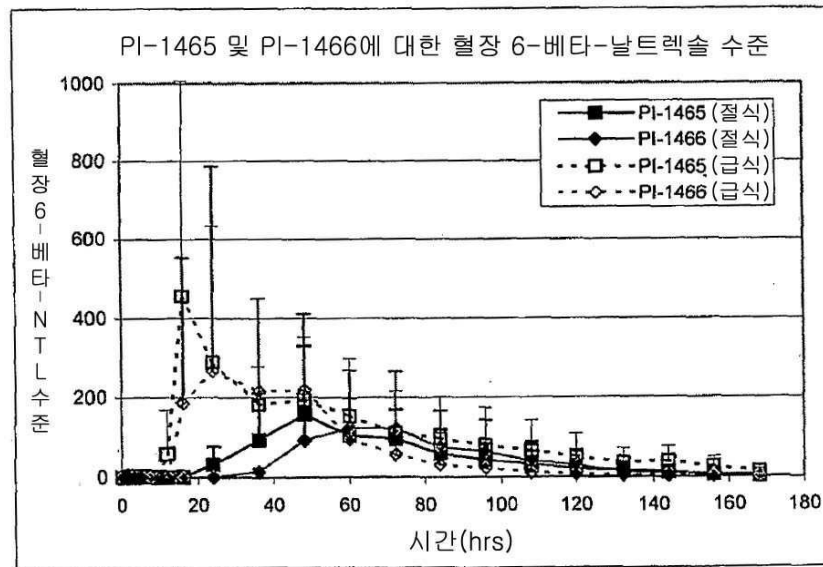
도면15



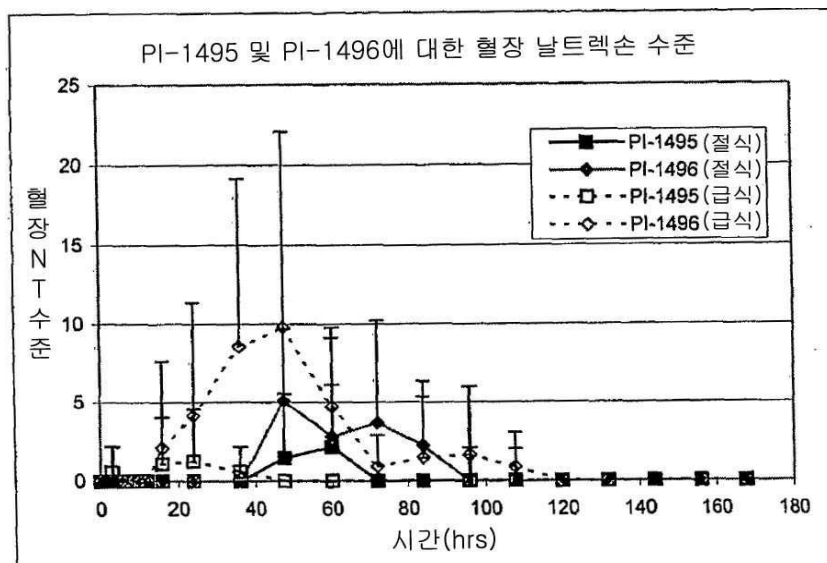
도면16



도면17

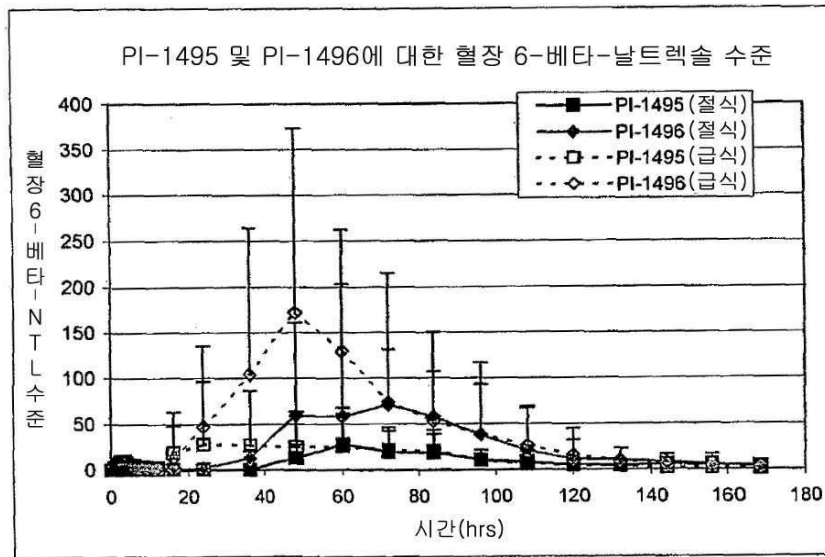


도면18

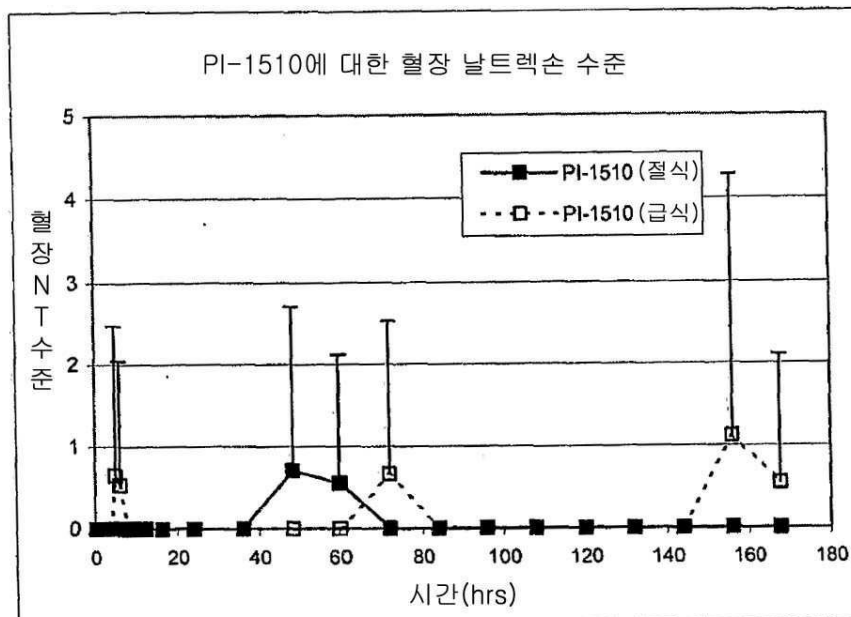




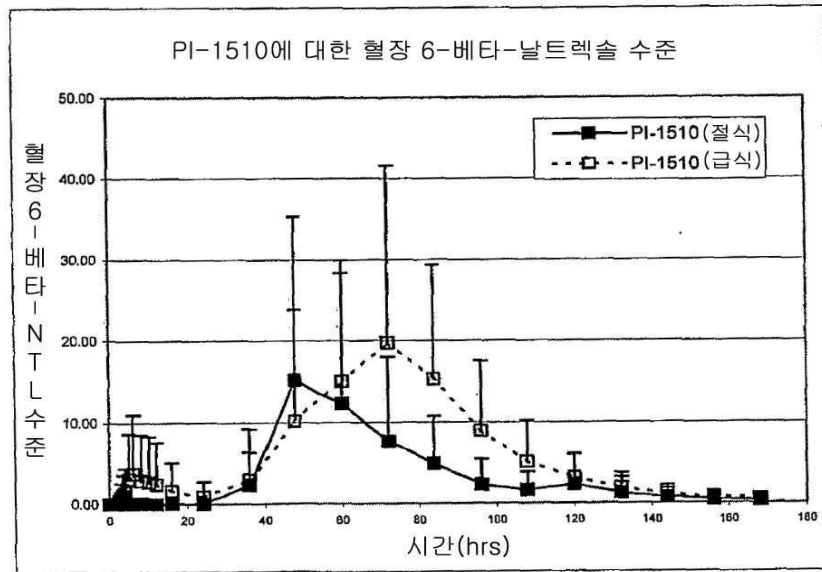
도면19



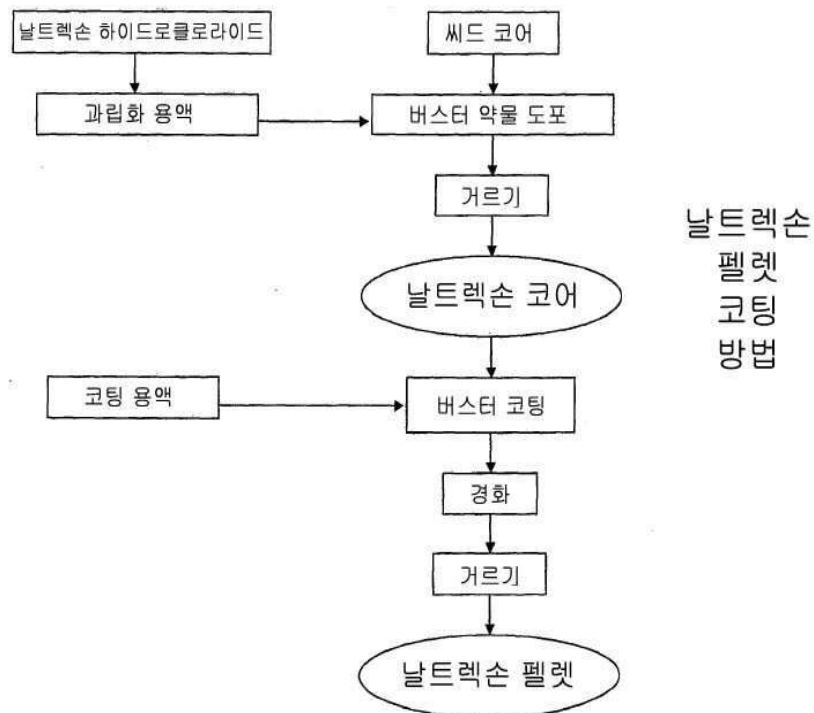
도면20



도면21



도면22A



도면22B

